

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

<p>長時間作用型 ARB／利尿薬合剤</p> <p>イルベサルタン／トリクロルメチアジド配合錠</p> <p>イルトラ[®]配合錠LD</p> <p>イルトラ[®]配合錠HD</p> <p>Irtra[®]</p>
--

剤形	フィルムコーティング錠	
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注1)} 注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること	
規格・含量	イルトラ配合錠 LD：1錠中	イルベサルタン 100 mg トリクロルメチアジド 1 mg
	イルトラ配合錠 HD：1錠中	イルベサルタン 200 mg トリクロルメチアジド 1 mg
一般名	和名	洋名
	イルベサルタン (JAN) トリクロルメチアジド (JAN)	Irbesartan (JAN, INN) Trichlormethiazide (JAN, INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2013年6月28日 薬価基準収載年月日：2013年8月27日 発売年月日：2013年9月4日	
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：シオノギファーマ株式会社 販売元：塩野義製薬株式会社 提携：SANOFI	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ http://www.shionogi.co.jp/med/	

本 IF は 2019 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認下さい。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ

(<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	33
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	33
2. 製品の治療学的，製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	33
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	34
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	34
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	34
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	37
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	41
5. 化学名（命名法）	3	8. 副作用	46
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	9. 高齢者への投与	51
7. CAS 登録番号	3	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	52
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	53
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	53
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	13. 過量投与	53
3. 有効成分の確認試験法	6	14. 適用上の注意	54
4. 有効成分の定量法	6	15. その他の注意	54
IV. 製剤に関する項目	7	16. その他	54
1. 剤形	7	IX. 非臨床試験に関する項目	55
2. 製剤の組成	7	1. 薬理試験	55
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	8	2. 毒性試験	55
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	X. 管理的事項に関する項目	57
5. 調整法及び溶解後の安定性	8	1. 規制区分	57
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	2. 有効期間又は使用期限	57
7. 溶出性	8	3. 貯法・保存条件	57
8. 生物学的試験法	9	4. 薬剤取扱い上の注意点	57
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	5. 承認条件等	57
10. 製剤中の有効成分の定量法	9	6. 包装	57
11. 力価	9	7. 容器の材質	58
12. 混入する可能性のある夾雑物	9	8. 同一成分・同効薬	58
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9	9. 国際誕生年月日	58
14. その他	9	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	58
V. 治療に関する項目	10	11. 薬価基準収載年月日	58
1. 効能又は効果	10	12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	58
2. 用法及び用量	10	13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	58
3. 臨床成績	10	14. 再審査期間	58
VI. 薬効薬理に関する項目	18	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	58
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	18	16. 各種コード	58
2. 薬理作用	18	17. 保険給付上の注意	59
VII. 薬物動態に関する項目	20	XI. 文献	60
1. 血中濃度の推移・測定法	20	1. 引用文献	60
2. 薬物速度論的パラメータ	24	2. その他の参考文献	62
3. 吸収	25	XII. 参考資料	63
4. 分布	25	1. 主な外国での発売状況	63
5. 代謝	28	2. 海外における臨床支援情報	63
6. 排泄	32	XIII. 備考	63
7. トランスポーターに関する情報	32	その他の関連資料	63
8. 透析等による除去率	32		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イルトラ®配合錠はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）であるイルベサルタンと、チアジド系降圧利尿薬であるトリクロルメチアジドを配合した高血圧治療用配合剤である。現在、わが国では数種のARB／降圧利尿薬配合剤が使用されているが、イルトラ®配合錠は降圧利尿薬としてトリクロルメチアジドを配合した唯一の薬剤である。

イルベサルタンはフランス Sanofi 社により開発が進められたARBで、1日1回の投与で24時間にわたる持続的な降圧効果を示す。1997年より欧州各国及び米国で承認され、2012年2月現在97カ国で販売されている。日本では2008年4月に高血圧症を効能・効果とした承認を取得した。

一方、トリクロルメチアジドは、米国 Schering-Plough 社（現 米国 Merck 社）で開発されたチアジド系降圧利尿薬で、日本では1960年8月に承認を取得した。

近年、1剤で降圧薬の併用療法を可能にする配合剤が広く使用されているが、ARB／降圧利尿薬配合剤はその薬理作用や食塩感受性高血圧への有用性から、日本人の高血圧に対し大きなベネフィットが期待できる。

こうした状況を背景に開発されたイルトラ®配合錠は、3つの国内第Ⅲ相臨床試験（イルベサルタン100mg効果不十分例対象試験、イルベサルタン200mg配合剤の優越性検証試験及び長期投与試験）により、本態性高血圧症患者における有効性と安全性が評価され、2013年6月に高血圧症の効能・効果で承認された。

2019年4月、塩野義製薬株式会社からシオノギファーマ株式会社へ製造販売承認の承継が行われた。

2. 製品の治療学的、製剤学的特性

- (1) ARB／降圧利尿薬配合剤の中で唯一のトリクロルメチアジド配合剤である。
（「I. 1. 開発の経緯」の項参照）
- (2) イルトラ配合錠LD投与8週後の拡張期及び収縮期血圧変化量はイルベサルタン100mg単剤投与に比べ有意に大きかった。（国内第Ⅲ相イルベサルタン100mg効果不十分例対象試験）
（「V. 3. (5) 検証的試験」の項参照）
- (3) イルトラ配合錠HD投与8週後の拡張期及び収縮期血圧変化量はイルベサルタン200mg単剤投与に比べ有意に大きかった。（国内第Ⅲ相イルベサルタン200mg配合剤の優越性検証試験）
（「V. 3. (5) 検証的試験」の項参照）
- (4) 承認時における副作用（自覚症状及び臨床検査値異常変動）は、安全性評価対象例562例中81例（14.4%）に認められた。（「VIII. 8. (1) 副作用の概要」の項参照）
- (5) 重大な副作用：血管浮腫、ショック、失神、意識消失、高カリウム血症、低ナトリウム血症、腎不全、肝機能障害、黄疸、低血糖、横紋筋融解症、再生不良性貧血があらわれることがある。
重大な副作用（類薬）：トリクロルメチアジドの類似化合物のヒドロクロロチアジドで、間質性肺炎、肺水腫があらわれることが報告されている。（「VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

イルトラ®配合錠LD

イルトラ®配合錠HD

(2) 洋名

Irtra®

(3) 名称の由来

イルベタン+フルイトラン

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

1) イルベサルタン（JAN） [日局]

2) トリクロルメチアジド（JAN） [日局]

(2) 洋名（命名法）

1) Irbesartan (JAN, INN)

2) Trichlormethiazide (JAN, INN)

(3) ステム

1) イルベサルタン

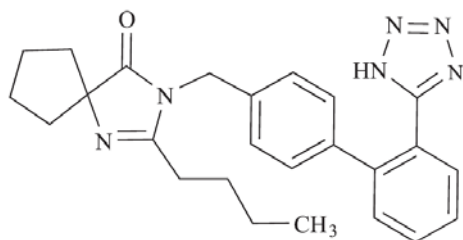
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬：-sartan

2) トリクロルメチアジド

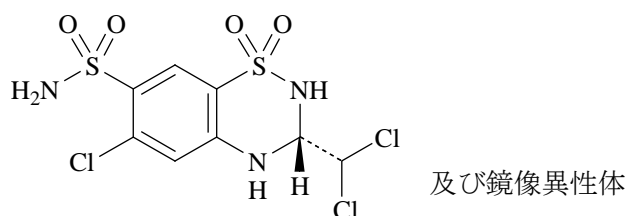
利尿薬，クロロチアジド誘導体：-tizide (thiazide)

3. 構造式又は示性式

(1) イルベサルタン



(2) トリクロルメチアジド



4. 分子式及び分子量

- (1) イルベサルタン
分子式：C₂₅H₂₈N₆O
分子量：428.53
- (2) トリクロルメチアジド
分子式：C₈H₈Cl₃N₃O₄S₂
分子量：380.66

5. 化学名（命名法）

- (1) イルベサルタン
2-Butyl-3-{{2'-(1*H*-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl}methyl}-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one
- (2) トリクロルメチアジド
(3*RS*)-6-Chloro-3-dichloromethyl-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide
1,1-dioxide

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

治験成分記号：S-474474

7. CAS 登録番号

- (1) イルベサルタン
138402-11-6
- (2) トリクロルメチアジド
133-67-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

1) イルベサルタン

白色の結晶性の粉末である。結晶多形が認められる⁷²⁾。

2) トリクロルメチアジド

白色の粉末である¹⁾。

(2) 溶解性

1) イルベサルタン

表Ⅲ-1 溶解性⁷²⁾

(測定温度 20 ± 5°C)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*	日本薬局方による溶解性の用語
酢酸 (100)	1 mL 以上 10 mL 未満	溶けやすい
メタノール	30 mL 以上 100 mL 未満	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	100 mL 以上 1000 mL 未満	溶けにくい
水	10000 mL 以上	ほとんど溶けない

* : 日局 17 通則 30 による

2) トリクロルメチアジド

表Ⅲ-2 溶解性¹⁾

(測定温度 20 ± 5°C)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*	日本薬局方による溶解性の用語
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	1 mL 以上 10 mL 未満	溶けやすい
アセトン	1 mL 以上 10 mL 未満	溶けやすい
アセトニトリル	100 mL 以上 1000 mL 未満	溶けにくい
エタノール (95)	100 mL 以上 1000 mL 未満	溶けにくい
水	10000 mL 以上	ほとんど溶けない

* : 日局 17 通則 30 による

(3) 吸湿性

1) イルベサルタン

吸湿性はない。

2) トリクロルメチアジド

吸湿性は認められない。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

1) イルベサルタン

融点 : 182.4 ~ 184.6°C

2) トリクロルメチアジド

融点 : 約 270°C (分解)¹⁾

(5) 酸塩基解離定数

1) イルベサルタン

$pK_{a1} = 3.3 \sim 3.9$ [キャパシティーファクター法]

$pK_{a2} = 4.2 \sim 4.8$ [電位差滴定法]

2) トリクロルメチアジド

$pK_{a1} = 6.8, pK_{a2} = 10.3$ (スルホンアミド基) [紫外可視吸光度測定法]^{2,3)}

(6) 分配係数

1) イルベサルタン

約 10.1 [pH 7.4, 1-オクタノール/緩衝液]

2) トリクロルメチアジド

3.63 [pH 6.5, 1-オクタノール/緩衝液]⁴⁾

(7) その他の主な示性値

1) イルベサルタン

該当資料なし

2) トリクロルメチアジド

アセトン溶液 (1 → 50) は旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) イルベサルタン

試験項目：含量，性状，確認試験，純度試験（類縁物質），水分

表Ⅲ-3 有効成分の安定性

試験区分		保存条件	包装形態	保存期間	試験結果
苛酷試験	加温	80℃	シャーレ，開放	30日	変化なし
	加湿	25℃，80%RH	シャーレ，開放	30日	変化なし
	加温加湿	80℃，80%RH	シャーレ，開放	30日	変化なし
	曝光	25℃，D65ランプ (4000 lx)	シャーレ+ポリ塩化ビニリデン フィルム	300 hr (総曝光量 120 万 lx・hr)	変化なし
長期保存試験		25℃，60%RH	二重ポリエチレン袋，ミニファイバードラム	60ヵ月	変化なし
加速試験		40℃，75%RH	二重ポリエチレン袋，ミニファイバードラム	12ヵ月	変化なし

(2) トリクロルメチアジド

表Ⅲ-4 有効成分の安定性

試験区分	保存条件	保存期間	試験結果
苛酷試験	45℃, 密栓・遮光	6 ヶ月	ほとんど変化なし
	37℃, 90%RH・遮光	6 ヶ月	ほとんど変化なし
	25℃, 密栓・室内光	6 ヶ月	ほとんど変化なし

塩野義製薬製造部部内報告 (1997)

3. 有効成分の確認試験法

(1) イルベサルタン⁷²⁾

日局「イルベサルタン」の確認試験法

(2) トリクロルメチアジド¹⁾

日局「トリクロルメチアジド」の確認試験法

4. 有効成分の定量法

(1) イルベサルタン⁷²⁾

日局「イルベサルタン」の定量法

(2) トリクロルメチアジド¹⁾




日局「トリクロルメチアジド」の定量法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

表IV-1 組成・性状

販売名	イルトラ配合錠LD	イルトラ配合錠HD
有効成分 (1錠中)	イルベサルタン 100 mg トリクロルメチアジド 1 mg	イルベサルタン 200 mg トリクロルメチアジド 1 mg
添加物	乳糖水和物, 結晶セルロース, クロスカルメロースナトリウム, ヒプロメロース, トウモロコシデンプン, ステアリン酸マグネシウム, クエン酸トリエチル, 酸化チタン, タルク, 三二酸化鉄	
性状・剤形	淡赤色のだ円形のフィルムコーティング錠である。	淡赤色のだ円形のフィルムコーティング錠である。
外形	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 
大きさ	長径 約 11.0 mm 短径 約 5.7 mm 厚さ 約 4.0 mm	長径 約 14.0 mm 短径 約 7.3 mm 厚さ 約 4.9 mm
重量	約 0.22 g	約 0.43 g
識別コード	 141 : 100/1	 142 : 200/1

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

「表IV-1 組成・性状」参照

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

「表IV-1 組成・性状」参照

(2) 添加物

「表IV-1 組成・性状」参照

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：性状，確認試験，類縁物質Ⅰ（イルベサルタン由来不純物），類縁物質Ⅱ（トリクロルメチアジド由来不純物），製剤均一性，溶出性，含量，水分

表IV-2 製剤の安定性

試験区分		保存条件	保存形態	錠剤	保存期間	試験結果
苛酷試験	曝光	25℃ D65 ランプ (4000 lx)	無包装 (シャーレ・ラップ)	配合錠 LD	300 hr (総曝光量 120 万 lx・hr)	変化なし
				配合錠 HD		
長期保存試験		25℃ 60%RH 遮光	PTP+紙箱	配合錠 LD	36 ヶ月	変化なし
				配合錠 HD		
			ポリエチレン瓶	配合錠 LD		変化なし
				配合錠 HD		

社内資料 70

5. 調整法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

7. 溶出性

(1) イルトラ配合錠 LD

日局一般試験法「溶出試験法パドル法」により試験を行うとき，これに適合する。

試験液：溶出試験第 2 液

回転数：50 rpm

分析法：液体クロマトグラフィー

(2) イルトラ配合錠 HD

日局一般試験法「溶出試験法パドル法」により試験を行うとき，これに適合する。

試験液：pH 7.5 の薄めた McIlvaine の緩衝液

回転数：50 rpm

分析法：液体クロマトグラフィー

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

有効成分（トリクロルメチアジド）由来の不純物

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高血圧症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

2. 用法及び用量

成人には1日1回1錠(イルベサルタン／トリクロルメチアジドとして100 mg／1 mg 又は200 mg／1 mg)を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

原則として、イルベサルタン100 mgで効果不十分な場合にイルベサルタン／トリクロルメチアジド100 mg／1 mgの投与を、イルベサルタン200 mg、又はイルベサルタン／トリクロルメチアジド100 mg／1 mgで効果不十分な場合にイルベサルタン／トリクロルメチアジド200 mg／1 mgの投与を検討すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表V-1 臨床データパッケージ

試験の種類		試験デザイン	対象	有効性	安全性	薬物動態
第I相	食事の影響試験	非盲検	健康成人男性20例	—	◎	◎
	生物学的同等性試験	非盲検	健康成人男性96例	—	◎	◎
	薬物相互作用試験	非盲検	健康成人男性20例	—	◎	◎
第II相	高血圧症患者対象薬物動態試験	非盲検	本態性高血圧症患者14例	—	◎	◎
第III相	イルベサルタン100 mg効果不十分例対象試験	二重盲検	本態性高血圧症患者397例	◎	◎	—
	イルベサルタン200 mg配合剤の優越性検証試験	二重盲検	本態性高血圧症患者422例	◎	◎	—
	長期投与試験	非盲検	本態性高血圧症患者135例	◎	◎	—

◎：評価資料，○：参考資料，—：非検討もしくは評価の対象とせず

(2) 臨床効果

1) 二重盲検比較（イルベサルタン 100 mg 効果不十分例対象）試験

イルベサルタン 100 mg で降圧効果が不十分な本態性高血圧症患者を対象に、イルベサルタン／トリクロルメチアジドとして 100 mg／1 mg, 100 mg／0.5 mg, 又は 100 mg／0 mg を 1 日 1 回 8 週間投与した結果は表 V-2 のとおりであった⁵⁾。

表 V-2 二重盲検比較（イルベサルタン 100 mg 効果不十分例対象）試験

投与量 (イルベサルタン/ トリクロルメチアジド)	n	トラフ時坐位血圧 (mmHg)			
		収縮期		拡張期	
		投与前値	変化量	投与前値	変化量
100 mg／1 mg	131	155.00 ± 10.26	-12.87 ± 1.11	97.77 ± 5.74	-8.85 ± 0.77
100 mg／0.5 mg	131	154.45 ± 9.20	-6.88 ± 1.11	97.08 ± 5.96	-6.24 ± 0.79
100 mg／0 mg	133	153.86 ± 9.52	-4.27 ± 1.10	97.37 ± 5.63	-4.96 ± 0.79

投与前値：平均値±標準偏差，変化量：調整平均±標準誤差

社内資料（イルベサルタン 100 mg 効果不十分例対象試験）

2) 二重盲検比較（イルベサルタン 200 mg 配合剤の優越性検証）試験

本態性高血圧症患者を対象に、イルベサルタン／トリクロルメチアジドとして 200 mg／1 mg, 100 mg／1 mg, 又は 200 mg／0 mg を 1 日 1 回 8 週間投与した結果は表 V-3 のとおりであった⁶⁾。

表 V-3 二重盲検比較（イルベサルタン 200 mg 配合剤の優越性検証試験）試験

投与量 (イルベサルタン/ トリクロルメチアジド)	n	トラフ時坐位血圧 (mmHg)			
		収縮期		拡張期	
		投与前値	変化量	投与前値	変化量
200 mg／1 mg	140	160.72 ± 9.16	-23.54 ± 1.16	101.46 ± 5.86	-14.79 ± 0.79
100 mg／1 mg	139	161.60 ± 9.93	-21.64 ± 1.17	100.97 ± 5.64	-13.12 ± 0.80
200 mg／0 mg	141	161.49 ± 10.38	-18.13 ± 1.16	101.72 ± 6.08	-11.43 ± 0.79

投与前値：平均値±標準偏差，変化量：調整平均±標準誤差

荻原俊男ほか：血圧，2013, **20** (6), 598

3) 長期投与試験

本態性高血圧症患者 135 例を対象に、イルベサルタン／トリクロルメチアジドとして 100 mg／1 mg 又は 200 mg／1 mg を 1 日 1 回 52 週間投与したとき、耐薬性を認めることなく、安定した降圧作用が維持された⁷⁾。

荻原俊男ほか：血圧，2013, **20** (8), 788

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

① 国内第Ⅲ相イルベサルタン 100 mg 効果不十分例対象試験⁵⁾

目的	イルベサルタン 100 mg 単剤投与で降圧効果が不十分な本態性高血圧症患者を対象に、イルベサルタン/トリクロルメチアジドとして 100 mg/0.5 mg 配合錠 (以下、100 mg/0.5 mg 群) [*] 、同 100 mg/1 mg 配合錠 (以下、イルトラ配合錠 LD 群) 投与時の有効性及び安全性を、イルベサルタン 100 mg 単剤投与群を対照として検討した。																																							
試験デザイン	多施設共同二重盲検並行群間比較試験																																							
対象	イルベサルタン 100 mg 1 日 1 回 6 週間単剤経口投与しても降圧効果不十分な本態性高血圧症患者																																							
主な登録基準	20 歳以上 80 歳未満の本態性高血圧症患者で、適格性判定期開始時に降圧薬による治療を受けている患者又は降圧薬による治療を受けていない患者で坐位収縮期血圧が 160 mmHg 以上若しくは坐位拡張期血圧が 100 mmHg 以上の患者、適格性判定期終了時にトラフ時坐位収縮期血圧が 140 mmHg 以上 180 mmHg 未満かつトラフ時坐位拡張期血圧が 90 mmHg 以上 110 mmHg 未満の患者																																							
主な除外基準	4 剤以上の降圧薬による治療を受けている患者 (配合剤の場合は 2 剤とみなす)、二次性又は悪性高血圧症患者、NYHA 心機能分類のⅢ度以上の心不全のある患者、同意取得前 6 ヶ月以内に心筋梗塞を発症、又は心臓手術 (冠状動脈バイパス術、弁置換術を含む) を受けている患者																																							
試験方法	イルベサルタン 100 mg を 1 日 1 回 6 週間経口投与しても効果不十分の本態性高血圧症患者に、二重盲検下、イルベサルタン 100 mg 群、100 mg/0.5 mg [*] 群、イルトラ配合錠 LD 群のいずれかに割付け、1 日 1 回 8 週間経口投与した。 有効性評価対象例 395 例 (イルベサルタン 100 mg 群: 133 例, 100 mg/0.5 mg [*] 群: 131 例, イルトラ配合錠 LD 群: 131 例) 安全性評価対象例 397 例 (イルベサルタン 100 mg 群: 133 例, 100 mg/0.5 mg [*] 群: 132 例, イルトラ配合錠 LD 群: 132 例)																																							
主要評価項目	トラフ時坐位拡張期血圧変化量																																							
副次評価項目	トラフ時坐位収縮期血圧変化量等																																							
結果	<p>主要評価</p> <p>主要評価項目である二重盲検期 8 週終了時のトラフ時坐位拡張期血圧変化量はイルトラ配合錠 LD 群がイルベサルタン 100 mg 群及び 100 mg/0.5 mg[*]群より有意に大きかった。100 mg/0.5 mg[*]群はイルベサルタン 100 mg 群と有意差は認められなかった。</p> <p>表 V-4 二重盲検期 8 週終了時のトラフ時坐位拡張期血圧変化量の比較</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>イルベサルタン 100 mg 群 (n = 133)</th> <th>100 mg/0.5 mg[*]群 (n = 131)</th> <th>イルトラ配合錠 LD 群 (n = 131)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>変化量^{注1}</td> <td>調整平均 (標準誤差)</td> <td>-4.96 (0.79)</td> <td>-6.24 (0.79)</td> <td>-8.85 (0.77)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">イルベサルタン 100 mg 群との 比較</td> <td>調整平均の差 (標準誤差)</td> <td>—</td> <td>-1.28 (1.01)</td> <td>-3.90 (1.01)</td> </tr> <tr> <td>差の 95%信頼区間</td> <td>—</td> <td>-3.27, 0.71</td> <td>-5.88, -1.91</td> </tr> <tr> <td>p 値^{a)}</td> <td>—</td> <td>0.2076</td> <td>0.0001*</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">100 mg/0.5 mg[*] 群との比較</td> <td>調整平均の差 (標準誤差)</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>-2.62 (1.01)</td> </tr> <tr> <td>差の 95%信頼区間</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>-4.61, -0.62</td> </tr> <tr> <td>p 値^{a)}</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>0.0102*</td> </tr> </tbody> </table> <p>注 1: 割付時からの変化量 単位: mmHg 注 2: 検定の繰り返しによる多重性を調整するために、まずイルトラ配合錠 LD 群とイルベサルタン 100 mg 群とを比較し、この比較で統計的に有意な差が認められた場合に限り、イルベサルタン 100 mg 群に対する 100 mg/0.5 mg[*]群の優越性を検討することとされた。 a): MMRM 法 (Mixed-effects model repeated measures approach: 繰り返し測定値に関する混合効果モデル) による解析, *: 有意差あり (p < 0.05)</p>						イルベサルタン 100 mg 群 (n = 133)	100 mg/0.5 mg [*] 群 (n = 131)	イルトラ配合錠 LD 群 (n = 131)	変化量 ^{注1}	調整平均 (標準誤差)	-4.96 (0.79)	-6.24 (0.79)	-8.85 (0.77)	イルベサルタン 100 mg 群との 比較	調整平均の差 (標準誤差)	—	-1.28 (1.01)	-3.90 (1.01)	差の 95%信頼区間	—	-3.27, 0.71	-5.88, -1.91	p 値 ^{a)}	—	0.2076	0.0001*	100 mg/0.5 mg [*] 群との比較	調整平均の差 (標準誤差)	—	—	-2.62 (1.01)	差の 95%信頼区間	—	—	-4.61, -0.62	p 値 ^{a)}	—	—	0.0102*
		イルベサルタン 100 mg 群 (n = 133)	100 mg/0.5 mg [*] 群 (n = 131)	イルトラ配合錠 LD 群 (n = 131)																																				
変化量 ^{注1}	調整平均 (標準誤差)	-4.96 (0.79)	-6.24 (0.79)	-8.85 (0.77)																																				
イルベサルタン 100 mg 群との 比較	調整平均の差 (標準誤差)	—	-1.28 (1.01)	-3.90 (1.01)																																				
	差の 95%信頼区間	—	-3.27, 0.71	-5.88, -1.91																																				
	p 値 ^{a)}	—	0.2076	0.0001*																																				
100 mg/0.5 mg [*] 群との比較	調整平均の差 (標準誤差)	—	—	-2.62 (1.01)																																				
	差の 95%信頼区間	—	—	-4.61, -0.62																																				
	p 値 ^{a)}	—	—	0.0102*																																				

※: 承認外用量 (「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

結果	副次評価 二重盲検期 8 週終了時のトラフ時坐位収縮期血圧変化量はイルトラ配合錠 LD 群がイルベサルタン 100 mg 群及び 100 mg/0.5 mg [*] 群より有意に大きかった。100 mg/0.5 mg [*] 群はイルベサルタン 100 mg 群と有意差は認められなかった。				
	表 V-5 二重盲検期 8 週終了時のトラフ時坐位収縮期血圧変化量の比較				
			イルベサルタン 100 mg 群 (n = 133)	100 mg/0.5 mg [*] 群 (n = 131)	イルトラ配合錠 LD 群 (n = 131)
	変化量 ^注	調整平均 (標準誤差)	-4.27 (1.10)	-6.88 (1.11)	-12.87 (1.11)
	イルベサルタン 100 mg 群との 比較	調整平均の差 (標準誤差)	—	-2.61 (1.57)	-8.60 (1.56)
		差の 95%信頼区間	—	-5.69, 0.46	-11.68, -5.53
		p 値 ^{a)}	—	0.0958	< 0.0001*
	100 mg/0.5 mg [*] 群との比較	調整平均の差 (標準誤差)	—	—	-5.99 (1.57)
		差の 95%信頼区間	—	—	-9.07, -2.91
		p 値 ^{a)}	—	—	0.0002*
注：割付時からの変化量 単位：mmHg					
a)：MMRM 法による解析，*：有意差あり (p < 0.05)					
安全性 副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、イルベサルタン 100 mg 群では安全性評価対象例 133 例中 9 例（6.8%）に 11 件認められ、主なものは上腹部痛、胸部不快感、血中尿酸増加各 1 例（0.8%）等であった。 100 mg/0.5 mg [*] 群では安全性評価対象例 132 例中 14 例（10.6%）に 16 件認められ、主なものは血中尿酸増加 6 例（4.5%）、ALT (GPT) 増加 3 例（2.3%）、血中トリグリセリド増加 2 例（1.5%）等であった。 イルトラ配合錠 LD 群では安全性評価対象例 132 例中 21 例（15.9%）に 25 件認められ、主なものは血中尿酸増加 13 例（9.8%）、血中トリグリセリド増加 3 例（2.3%）、ALT (GPT) 増加 2 例（1.5%）等であった。なお、死亡・重篤な副作用は認められなかった。					

(補足) 本試験について

イルベサルタン単独投与では降圧効果が不十分な患者を対象とすることから、イルベサルタンの投与量は承認された通常用量上限である 100 mg/日とした。また、トリクロルメチアジドの承認された通常用量は、2 ~ 8 mg/日であるが、高血圧治療ガイドライン 2009 では少量（4 分の 1 から半錠）の低用量を使用することが推奨されており、有効性の相乗作用が期待されるので、0.5 mg/日及び 1 mg/日の 2 用量を設定した。

※：承認外用量（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

社内資料（イルベサルタン 100 mg 効果不十分例対象試験）

② 国内第Ⅲ相イルベサルタン 200 mg 配合剤の優越性検証試験⁶⁾

目的	本態性高血圧症患者を対象に、イルトラ配合錠 HD のイルベサルタン 200 mg 単剤に対する優越性を検証した。																																			
試験デザイン	多施設共同二重盲検並行群間比較試験																																			
対象	本態性高血圧症患者																																			
主な登録基準	20 歳以上 80 歳未満の本態性高血圧症患者で、観察期開始時に降圧薬による治療を受けている患者、又は降圧薬による治療を受けておらず坐位収縮期血圧が 150 mmHg 以上 200 mmHg 未満かつ坐位拡張期血圧が 95 mmHg 以上 115 mmHg 未満の患者、観察期終了時にトラフ時坐位収縮期血圧が 150 mmHg 以上 200 mmHg 未満かつトラフ時坐位拡張期血圧が 95 mmHg 以上 115 mmHg 未満の患者																																			
主な除外基準	4 剤以上の降圧薬による治療を受けている患者（配合剤の場合は 2 剤とみなす）、二次性高血圧症患者、NYHA 心機能分類のⅢ度以上の心不全のある患者、同意取得前 6 ヶ月以内に心筋梗塞を発症、又は心臓手術（冠状動脈バイパス術、弁置換術を含む）を受けている患者																																			
試験方法	観察期としてプラセボを 4 週間投与後、二重盲検法によりイルベサルタン 200 mg 群、イルトラ配合錠 LD 群、イルトラ配合錠 HD 群のいずれかに割付け、1 日 1 回 8 週間経口投与した。 有効性評価対象例 420 例（イルベサルタン 200 mg 群 141 例、イルトラ配合錠 LD 群 139 例、イルトラ配合錠 HD 140 例） 安全性評価対象例 422 例（イルベサルタン 200 mg 群 141 例、イルトラ配合錠 LD 群 140 例、イルトラ配合錠 HD 群 141 例）																																			
主要評価項目	トラフ時坐位拡張期血圧変化量																																			
副次評価項目	トラフ時坐位収縮期血圧変化量																																			
結果	<p>主要評価</p> <p>主要評価項目である治療期 8 週終了時のトラフ時坐位拡張期血圧変化量はイルトラ配合錠 HD 群がイルベサルタン 200 mg 群よりも有意に大きく、優越性が検証された。</p> <p style="text-align: center;">表 V-6 治療期 8 週終了時のトラフ時坐位拡張期血圧変化量の比較</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>イルベサルタン 200 mg 群 (n = 141)</th> <th>イルトラ配合錠 LD 群 (n = 139)</th> <th>イルトラ配合錠 HD 群 (n = 140)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>変化量^注</td> <td>調整平均 (標準誤差)</td> <td>-11.43 (0.79)</td> <td>-13.12 (0.80)</td> <td>-14.79 (0.79)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">イルベサルタン 200 mg 群との 比較</td> <td>調整平均の差 (標準 誤差)</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>-3.36 (1.07)</td> </tr> <tr> <td>差の 95%信頼区間</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>-5.46, -1.25</td> </tr> <tr> <td>p 値^{a)}</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>0.0018*</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">イルトラ配合錠 LD 群との比較</td> <td>調整平均の差 (標準 誤差)</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>-1.67 (1.08)</td> </tr> <tr> <td>差の 95%信頼区間</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>-3.79, 0.45</td> </tr> </tbody> </table> <p>注：割付時からの変化量 単位：mmHg</p> <p>a)：MMRM 法による解析，*：有意差あり (p < 0.05)</p>						イルベサルタン 200 mg 群 (n = 141)	イルトラ配合錠 LD 群 (n = 139)	イルトラ配合錠 HD 群 (n = 140)	変化量 ^注	調整平均 (標準誤差)	-11.43 (0.79)	-13.12 (0.80)	-14.79 (0.79)	イルベサルタン 200 mg 群との 比較	調整平均の差 (標準 誤差)	—	—	-3.36 (1.07)	差の 95%信頼区間	—	—	-5.46, -1.25	p 値 ^{a)}	—	—	0.0018*	イルトラ配合錠 LD 群との比較	調整平均の差 (標準 誤差)	—	—	-1.67 (1.08)	差の 95%信頼区間	—	—	-3.79, 0.45
			イルベサルタン 200 mg 群 (n = 141)	イルトラ配合錠 LD 群 (n = 139)	イルトラ配合錠 HD 群 (n = 140)																															
変化量 ^注	調整平均 (標準誤差)	-11.43 (0.79)	-13.12 (0.80)	-14.79 (0.79)																																
イルベサルタン 200 mg 群との 比較	調整平均の差 (標準 誤差)	—	—	-3.36 (1.07)																																
	差の 95%信頼区間	—	—	-5.46, -1.25																																
	p 値 ^{a)}	—	—	0.0018*																																
イルトラ配合錠 LD 群との比較	調整平均の差 (標準 誤差)	—	—	-1.67 (1.08)																																
	差の 95%信頼区間	—	—	-3.79, 0.45																																

結果	副次評価				
	治療期 8 週終了時のトラフ時坐位収縮期血圧変化量はイルトラ配合錠 HD 群がイルベサルタン 200 mg 群より有意に大きかった。				
	表 V-7 治療期 8 週終了時のトラフ時坐位収縮期血圧変化量の比較				
			イルベサルタン 200 mg 群 (n = 141)	イルトラ配合錠 LD 群 (n = 139)	イルトラ配合錠 HD 群 (n = 140)
	変化量 ^注	調整平均 (標準誤差)	-18.13 (1.16)	-21.64 (1.17)	-23.54 (1.16)
	イルベサルタン 200 mg 群との 比較	調整平均の差 (標準 誤差)	—	—	-5.40 (1.57)
		差の 95%信頼区間	—	—	-8.50, -2.31
		p 値 ^{a)}	—	—	0.0007*
	イルトラ配合錠 LD 群との比較	調整平均の差 (標準 誤差)	—	—	-1.90 (1.59)
		差の 95%信頼区間	—	—	-5.02, 1.22
注：割付時からの変化量				単位：mmHg	
a)：MMRM 法による解析，*：有意差あり (p < 0.05)					
安全性					
副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、イルベサルタン 200 mg 群では安全性評価対象例 141 例中 16 例（11.3%）に 19 件認められ、主なものは肝機能異常、ALT (GPT) 増加各 2 例（1.4%）等であった。					
イルトラ配合錠 LD 群では安全性評価対象例 140 例中 26 例（18.6%）に 31 件認められ、主なものは血中尿酸増加 6 例（4.3%），ALT (GPT) 増加 4 例（2.9%），高尿酸血症 3 例（2.1%）等であった。					
イルトラ配合錠 HD 群では安全性評価対象例 141 例中 22 例（15.6%）に 28 件認められ、主なものは血中尿酸増加 5 例（3.5%），ALT (GPT) 増加 2 例（1.4%）等であった。いずれの群でも死亡・重篤な副作用は認められなかった。					

荻原俊男ほか：血圧，2013，20（6），598

3) 安全性試験

国内第Ⅲ相長期投与試験 7)

目的	本態性高血圧症患者を対象として、イルトラ配合錠 LD 又はイルトラ配合錠 HD を 1 日 1 回 52 週間投与したときの安全性及び有効性を検討した。
試験デザイン	多施設共同非盲検試験
対象	本態性高血圧症患者
主な登録基準	20 歳以上 80 歳未満の本態性高血圧症患者で、投与開始時において下記 1) ~ 3) のいずれかを満たす患者 1) 投与開始時の 2 週間前から降圧薬による高血圧治療を受けておらず、坐位の血圧が以下の①, ② の両方を満たす患者 ① 収縮期血圧が 160 mmHg 以上、又は拡張期血圧が 100 mmHg 以上 ② 収縮期血圧が 180 mmHg 未満、かつ拡張期血圧が 110 mmHg 未満 2) 投与開始時の 2 週間前から高血圧治療の変更がなく、降圧薬 1 剤による高血圧治療を受けており、トラフ時坐位の血圧が以下の①, ② の両方を満たす患者 ① 収縮期血圧が 140 mmHg 以上、又は拡張期血圧が 90 mmHg 以上 ② 収縮期血圧が 180 mmHg 未満、かつ拡張期血圧が 110 mmHg 未満 3) 投与開始時の 2 週間前から高血圧治療の変更がなく、降圧薬 2 剤（配合剤の場合は 2 剤とみなす）による高血圧治療を受けており、トラフ時坐位の収縮期血圧が 140 mmHg 未満、かつ拡張期血圧が 90 mmHg 未満の患者
主な除外基準	3 剤以上の降圧薬による治療を受けている患者（配合剤の場合は 2 剤とみなす）、二次性又は悪性高血圧症患者、NYHA 心機能分類のⅢ度以上の心不全のある患者
試験方法	イルトラ配合錠 LD を 1 日 1 回 4 週間経口投与した後、降圧効果が不十分な場合（トラフ時坐位の収縮期血圧が 140 mmHg 以上かつ拡張期血圧が 90 mmHg 以上の場合）は、イルトラ配合錠 HD 投与に増量し、更に 4 週間投与した（治療第 1 期：8 週間）。投与開始 8 週以後はイルトラ配合錠 LD 又はイルトラ配合錠 HD 間で増減可とし、イルトラ配合錠 HD の投与で降圧効果不十分な場合、レニン・アンジオテンシン系阻害薬、利尿薬以外の降圧薬を 1 剤追加・増量できることとした（治療第 2 期：44 週間）。有効性評価対象例 135 例（最終投与量：イルトラ配合錠 LD の患者 66 例、イルトラ配合錠 HD の患者 69 例） 安全性評価対象例 135 例（最終投与量：イルトラ配合錠 LD の患者 66 例、イルトラ配合錠 HD の患者 69 例）
評価項目	トラフ時坐位血圧の推移、治療期におけるイルトラ配合錠 LD から HD への変更例における検討、安全性等
結果	有効性 (1) トラフ時坐位血圧の推移 有効性評価対象例 135 例における投与開始時から投与 52 週後まで及び中止例を含めた最終観測時の坐位血圧の推移について、トラフ時坐位拡張期血圧（平均値±標準偏差）は、治療第 1 期の投与開始時が 81.73 ± 11.84 mmHg、投与開始 52 週後が 77.88 ± 8.77 mmHg（投与開始時からの変化量：-3.95 ± 10.19 mmHg）、最終観測時が 78.13 ± 8.71 mmHg（-3.60 ± 10.16 mmHg）であった。また、トラフ時坐位収縮期血圧は治療第 1 期の投与開始時が 135.15 ± 14.66 mmHg、投与開始 52 週後が 127.45 ± 9.13 mmHg（-8.07 ± 15.27 mmHg）、最終観測時が 127.60 ± 9.25 mmHg（-7.55 ± 15.21 mmHg）であった。トラフ時坐位拡張期及び収縮期血圧は、いずれも 52 週間にわたり降圧効果が維持された。 (2) 治療期におけるイルトラ配合錠 LD から HD への変更例における検討 治療第 1 期開始 4 週後にイルトラ配合錠 LD からイルトラ配合錠 HD に変更した 17 例におけるトラフ時坐位拡張期及び収縮期血圧（平均値±標準偏差）は、変更直前 97.03 ± 5.20 mmHg 及び 149.59 ± 6.21 mmHg から変更 4 週後 ^註 92.72 ± 8.04 mmHg 及び 142.13 ± 9.42 mmHg に有意に低下した（対応のある t 検定、p = 0.0038 及び p = 0.0027）。 また、治療第 2 期も含めた変更例全体 70 例におけるトラフ時坐位拡張期及び収縮期血圧（平均値±標準偏差）は、変更直前 90.50 ± 9.14 mmHg 及び 145.78 ± 7.82 mmHg から最終観測時 81.36 ± 7.63 mmHg 及び 130.49 ± 8.47 mmHg に有意に低下した（対応のある t 検定、共に p < 0.0001）。

結果	<p>安全性</p> <p>副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、安全性評価対象例 135 例中 11 例（8.1%）に 13 件認められ、主なものは血中尿酸増加 7 例（5.2%）等であった。</p> <p>各投与群の副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、イルトラ配合錠 LD 群で 66 例中 5 例（8%）に 7 件認められ、主なものは血中尿酸増加 3 例（5%）等であった。イルトラ配合錠 HD 群では 69 例中 6 例（9%）に 6 件認められ、主なものは血中尿酸増加 4 例（6%）等であった。なお、死亡・重篤な副作用は認められなかったが、調査期間終了後（集計対象外）に尿路結石が 1 件認められた。</p>
----	---

注：n = 16

荻原俊男ほか：血圧，2013, **20** (8), 788
承認申請資料

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

(1) イルベサルタン

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤(カンデサルタン シレキセチル, ロサルタンカリウム等)

(2) トリクロルメチアジド

チアジド系化合物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) イルベサルタン

in vitro 試験においてウサギ摘出大動脈のアンジオテンシンⅡ (AⅡ) 誘発収縮を特異的に抑制し⁸⁾, *in vivo* 試験 (ラット, イヌ, サル) においても AⅡ 誘発昇圧反応に対して抑制作用を示した⁹⁾. *in vitro* 結合試験から, その抑制作用は AⅡ 受容体に対する競合的拮抗に基づくものであり¹⁰⁾, 更に AⅡ タイプ 1 受容体 (AT₁ 受容体) 選択的であることが示唆された¹¹⁾. その他の受容体には親和性を示さず¹²⁾, アンジオテンシン変換酵素も阻害しなかった¹³⁾.

2) トリクロルメチアジド

① 作用部位: 遠位尿細管¹⁴⁾

② 作用機序

ア. 利尿作用

遠位尿細管曲部の管腔側に局在する Na⁺-Cl⁻ 共輸送体を阻害することにより Na⁺, Cl⁻ の再吸収を抑制し, 尿中への排泄を増加させる。これに伴って水の排泄が増加する¹⁴⁾。

イ. 降圧作用

作用機序は明らかではないが, トリクロルメチアジドの脱塩・利尿作用により, 循環血液量を減少させる, あるいは交感神経刺激に対する末梢血管の感受性を低下させることにより, 血圧が下降すると考えられている¹⁵⁻¹⁷⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 高血圧自然発症ラット (SHR) における降圧作用

雄性 SHR に, イルベサルタン単独, トリクロルメチアジド単独, その両者併用又は媒体 (0.5% メチルセルローズ水溶液) を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与した場合の降圧作用を検討した。その結果, イルベサルタン単独投与群は安定した降圧作用を示したが, トリクロルメチアジド単独投与群は媒体投与群と比較して有意な降圧作用を示さなかった (2 元配置分散分析)。また, イルベサルタン及びトリクロルメチアジド併用投与群は, 各単独投与群と比較して, 有意な降圧作用を示した ($p < 0.01$, 2 元配置分散分析)¹⁸⁾。

2) 高血圧自然発症ラット (SHR) における利尿作用

雄性 SHR に、イルベサルタン単独、トリクロルメチアジド単独、その両者併用又は媒体 (0.5% メチルセルロース水溶液) を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与した場合の利尿作用を検討した。その結果、トリクロルメチアジド単独投与群では、尿量、尿中ナトリウム排泄量及び尿中カリウム排泄量が、媒体投与群と比較して増加したが、イルベサルタン単独投与群では変化しなかった¹⁸⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（健康成人）

生物学的同等性試験

健康成人男性 96 例を対象に、イルベサルタン／トリクロルメチアジドとして 100 mg／1 mg を配合錠又は配合錠と同量の単剤を併用にてクロスオーバー法により空腹時単回経口投与した群 ($n = 48$) と、イルベサルタン／トリクロルメチアジドとして 200 mg／1 mg を配合錠又は配合錠と同量の単剤を併用にてクロスオーバー法により空腹時単回経口投与した群 ($n = 48$) の血漿中イルベサルタン及び血漿中トリクロルメチアジドの薬物動態パラメータを表 VII-1、表 VII-2 に示す。配合錠と単剤併用で比較した結果、両成分共に生物学的に同等であった¹⁹⁾。

表 VII-1 イルベサルタン 100 mg／トリクロルメチアジド 1 mg 配合錠投与時又は単剤併用投与時における薬物動態パラメータの比較（健康成人，空腹時単回経口投与）

パラメータ	イルベサルタン			トリクロルメチアジド		
	幾何最小二乗平均値		配合錠投与／単剤併用投与 (90%信頼区間： 下限，上限)	幾何最小二乗平均値		配合錠投与／単剤併用投与 (90%信頼区間： 下限，上限)
	配合錠投与	単剤併用投与		配合錠投与	単剤併用投与	
C_{max} (ng/mL)	1740	1650	1.058 (0.984, 1.138)	25.8	25.1	1.029 (0.968, 1.093)
AUC_{0-last} ^{注 1} (ng・hr/mL)	6146	6147	1.000 (0.956, 1.046)	81.79	80.68	1.014 (0.993, 1.035)
AUC_{0-inf} ^{注 2} (ng・hr/mL)	6194*	6254	0.991 (0.950, 1.033)	84.18	83.10	1.013 (0.993, 1.034)
MRT_{0-inf} ^{注 3} (hr)	7.76*	7.79	0.996 (0.936, 1.060)	3.56	3.45	1.032 (0.994, 1.072)
$T_{1/2, z}$ ^{注 4} (hr)	8.66	8.72	0.992 (0.895, 1.101)	2.20	2.21	0.995 (0.953, 1.038)

注 1： AUC_{0-last} ；濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 ($n = 48$)

注 2： AUC_{0-inf} ；無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積

注 3： MRT_{0-inf} ；平均滞留時間

注 4： $T_{1/2, z}$ ；終末相消失半減期

測定法：LC/MS/MS (Liquid Chromatography / Tandem Mass Spectrometry；液体クロマトグラフィー / タンデムマススペクトロメトリー)

*： $n = 47$ (AUC_{0-inf} に占める外挿部分が 20%を超えた 1 例を除いた。)

表VII-2 イルベサルタン 200 mg/トリクロルメチアジド 1 mg 配合錠投与時又は単剤併用投与時における薬物動態パラメータの比較 (健康成人, 空腹時単回経口投与)

パラメータ	イルベサルタン			トリクロルメチアジド		
	幾何最小二乗平均値		配合錠投与/単剤併用投与 (90%信頼区間: 下限, 上限)	幾何最小二乗平均値		配合錠投与/単剤併用投与 (90%信頼区間: 下限, 上限)
	配合錠投与	単剤併用投与		配合錠投与	単剤併用投与	
C_{max} (ng/mL)	2500	2220*	1.125 (1.056, 1.199)	25.7	24.3*	1.059 (0.997, 1.124)
AUC_{0-last} 注1 (ng・hr/mL)	10860	10540*	1.030 (0.971, 1.093)	78.74	75.60*	1.042 (1.019, 1.065)
AUC_{0-inf} 注2 (ng・hr/mL)	11010	10800**	1.020 (0.960, 1.083)	81.10	77.96*	1.040 (1.019, 1.062)
MRT_{0-inf} 注3 (hr)	8.99	9.30**	0.967 (0.883, 1.059)	3.40	3.33*	1.022 (0.987, 1.059)
$T_{1/2, z}$ 注4 (hr)	9.05	10.0**	0.904 (0.806, 1.014)	2.22	2.13*	1.040 (0.988, 1.095)

注1: AUC_{0-last} ; 濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (測定法: LC/MS/MS) ($n = 48$)

注2: AUC_{0-inf} ; 無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

注3: MRT_{0-inf} ; 平均滞留時間

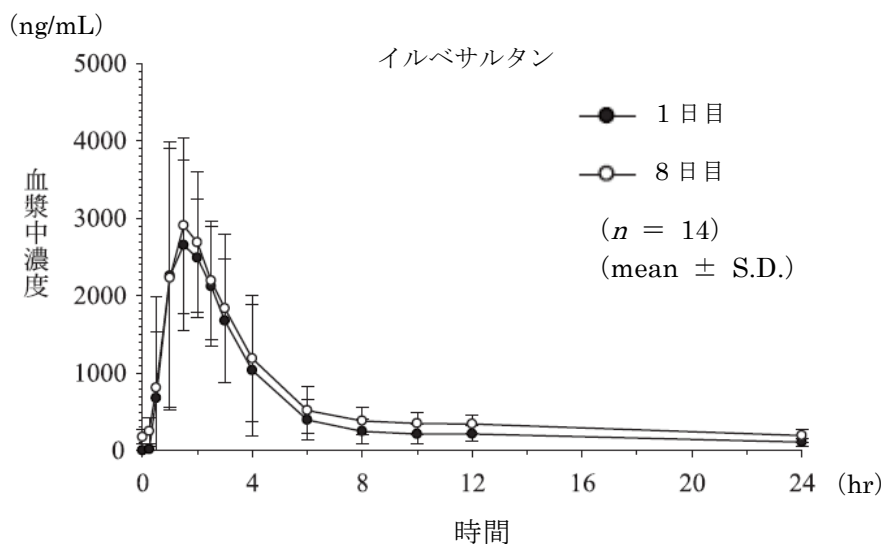
注4: $T_{1/2, z}$; 終末相消失半減期

*: $n = 47$ (自己都合による中止1例を除いた。)

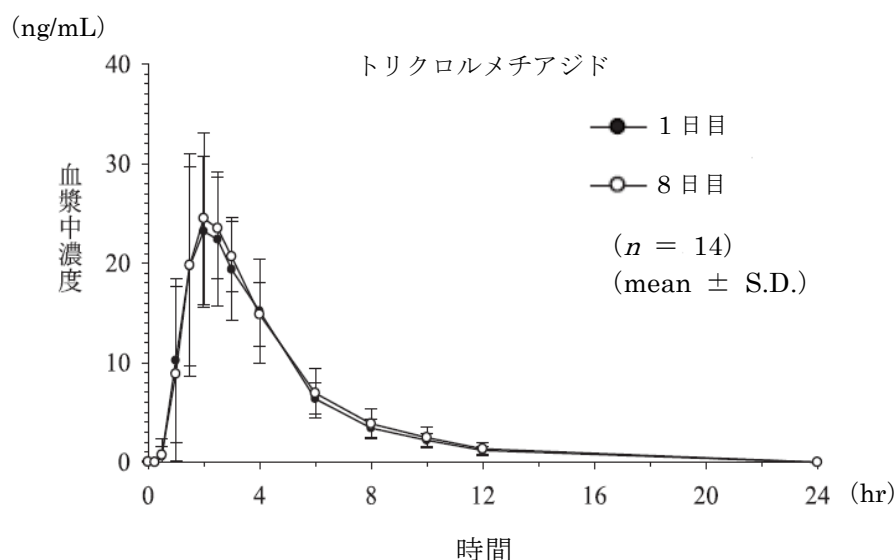
** : $n = 46$ (自己都合による中止1例及び AUC_{0-inf} に占める外挿部分が20%を超えた1例を除いた。)

2) 反復投与 (本態性高血圧症患者)

本態性高血圧症患者14例にイルベサルタン/トリクロルメチアジドとして200 mg/1 mg 配合錠を1日1回8日間食後反復経口投与したときの投与1日目及び8日目のイルベサルタン及びトリクロルメチアジドの血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータを図VII-1, 図VII-2及び表VII-3に示す。両成分の薬物動態に及ぼす反復投与の影響はみられなかった²⁰⁾。



図VII-1 イルベサルタン/トリクロルメチアジドとして200 mg/1 mg 配合錠食後反復経口投与時のイルベサルタンの血漿中濃度



図Ⅶ-2 イルベサルタン／トリクロルメチアジドとして 200 mg／1 mg 配合錠食後反復経口投与時のトリクロルメチアジドの血漿中濃度

表Ⅶ-3 イルベサルタン／トリクロルメチアジドとして 200 mg／1 mg 配合錠食後反復経口投与時の薬物動態パラメータ（本態性高血圧症患者）

測定成分名	投与日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{注1} (hr)	AUC _{0-inf} ^{注2} (ng・hr/mL)	T _{1/2, z} ^{注4} (hr)
イルベサルタン	1日目	3420 ± 773	1.5 (1.0-4.0)	13340 ± 3486	—
	8日目	3500 ± 790	1.5 (1.0-3.0)	14360 ± 3887 ^{注3}	14.4 ± 5.4
トリクロルメチアジド	1日目	27.3 ± 5.17	2.0 (1.5-4.0)	102.7 ± 18.13	—
	8日目	27.5 ± 6.01	2.0 (1.5-3.0)	102.4 ± 19.72 ^{注3}	2.40 ± 0.34

注1：T_{max}は中央値（最小値-最大値）（測定法：LC/MS/MS）（n = 14, mean ± S.D.）

注2：AUC_{0-inf}；無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積

注3：8日目のAUCはAUC_{0-τ}；投与時間間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積

注4：T_{1/2, z}；終末相消失半減期

3) 薬物相互作用試験

健康成人男性にイルベサルタン 200 mg 及びトリクロルメチアジド 1 mg を併用単回経口投与したときのイルベサルタン及びトリクロルメチアジドの薬物動態は各単剤投与後と差はなく、イルベサルタンとトリクロルメチアジドの間には薬物動態学的相互作用は認められなかった²¹⁾。

4) 食事の影響試験

健康成人男性 20 例にイルベサルタン／トリクロルメチアジドとして 200 mg／1 mg をクロスオーバー法にて単回経口投与（食後及び空腹時）したとき、イルベサルタンの C_{max} は食事の影響を受けなかったが、空腹時投与に比べ食後投与でイルベサルタンの AUC_{0-inf} は 22% 低下し、トリクロルメチアジドの C_{max} , AUC_{0-inf} はそれぞれ 28%, 25% 低下した²²⁾。

表Ⅶ-4 空腹時又は食後単回経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）

パラメータ	イルベサルタン			トリクロルメチアジド		
	幾何最小二乗平均値		食後／空腹時 (90%信頼区間： 下限, 上限)	幾何最小二乗平均値		食後／空腹時 (90%信頼区間： 下限, 上限)
	食後 ^a	空腹時 ^b		食後 ^a	空腹時 ^b	
C_{max} (ng/mL)	2460	2540	0.972 (0.868, 1.088)	19.7	27.3	0.720 (0.643, 0.806)
AUC_{0-last} ^{注1} (ng・hr/mL)	8978	11610	0.773 (0.702, 0.851)	65.39	88.49	0.739 (0.720, 0.758)
AUC_{0-inf} ^{注2} (ng・hr/mL)	9206	11750	0.784 (0.713, 0.861)	68.82	91.45	0.752 (0.735, 0.770)
MRT_{0-inf} ^{注3} (hr)	9.19	8.87	1.036 (0.904, 1.186)	4.97	3.63	1.368 (1.260, 1.486)
$T_{1/2, z}$ ^{注4} (hr)	9.89	8.99	1.100 (0.927, 1.305)	2.55	2.42	1.054 (0.962, 1.155)

注1： AUC_{0-last} ；濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積

(測定法：LC/MS/MS)

注2： AUC_{0-inf} ；無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積

注3： MRT_{0-inf} ；平均滞留時間

注4： $T_{1/2, z}$ ；終末相消失半減期

a：n = 20, b：n = 19

5) 腎機能障害患者（外国人データ）

イルベサルタンとして、以下の報告がある。

軽・中等度（9例）、高度（10例）の腎機能障害患者にイルベサルタン 100 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したとき、腎機能正常者と比較して C_{max} , AUC に有意な差はみられなかった（分散分析）。血液透析中の患者を含め、腎機能障害患者に投与した場合にも蓄積傾向はほとんどないことが示唆された²³⁾。

6) 肝機能障害患者（外国人データ）

イルベサルタンとして、以下の報告がある。

軽・中等度の肝硬変患者 10 例に、イルベサルタン 300 mg（承認外用量）を空腹時 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、健康成人と比較して C_{max} , AUC に有意な差はみられなかった（分散分析）。また蓄積傾向がほとんどないことも示唆された²⁴⁾。

7) 高齢者

本態性高血圧症患者 14 例〔高齢者 7 例（65 ～ 70 歳）と非高齢者 7 例（54 ～ 64 歳）〕にイルベサルタン／トリクロルメチアジドとして 200 mg／1 mg を 1 日 1 回 8 日間食後反復経口投与したとき、イルベサルタン及びトリクロルメチアジドの C_{max} 及び AUC に年齢の影響は認められなかった²⁰⁾。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

2) 併用薬の影響

「VII. 5. (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種」, 「VIII. 7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

1) イルベサルタン

61 ~ 88%^{25,26)}。(外国人データ)

2) トリクロルメチアジド

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

1) イルベサルタン

血清蛋白結合率 : 約 97% (*in vitro*)²⁷⁾

2) トリクロルメチアジド

該当資料なし

[参 考]

血漿蛋白結合率 : 85% (イヌ : 雑種)⁷¹⁾

3. 吸収

(1) イルベサルタン

該当資料なし

[参 考]

1) 吸収部位及び吸収率 (ラット)

雄ラット (SD 系, $n = 3$ /群) の消化管を結紮して作製した各グループ内に ^{14}C -標識イルベサルタン 10 mg/kg 注入後の吸収率を表VII-5 に示す。イルベサルタンは小腸上部から下部の広範な部位にわたって吸収されることが示された²⁸⁾。

表VII-5 雄ラットの各吸収部位におけるイルベサルタンの吸収率 (%)

時間 (hr)	消化管吸収率 (%) *				
	胃	小腸上部 (十二指腸)	小腸中部 (空腸)	小腸下部 (回腸)	結腸
0	0.5 ± 0.8	0.0 ± 0.0	0.8 ± 1.4	1.5 ± 1.6	0.0 ± 0.0
0.5	4.9 ± 6.7	18.0 ± 6.8	23.8 ± 8.7	6.9 ± 3.4	1.5 ± 0.6
2	5.4 ± 5.4	52.9 ± 8.3	55.9 ± 3.7	34.7 ± 13.6	13.1 ± 2.7

(測定法: 液体シンチレーションカウンタ法) ($n = 3$ /群, mean ± S.D.)

* : 消化管吸収率 (%) = { [注入放射エネルギー - (消化管内容物中残存放射エネルギー + 消化管残存放射エネルギー)] / 注入放射エネルギー } × 100

2) 腸肝循環 (ラット)

ラット (SD 系) に ^{14}C -標識イルベサルタンを 10 mg/kg 単回経口投与あるいは 1 mg/kg 静脈内投与して 24 時間採取した胆汁をそれぞれ別のラットの十二指腸内に投与した結果, 両投与経路において, 尿及び胆汁中に放射能が検出されたことから, イルベサルタンは腸肝循環することが示唆された²⁹⁾。

(2) トリクロルメチアジド

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

1) イルベサルタン

該当資料なし

[参 考]

雌雄ラット (SD 系) に ^{14}C -標識イルベサルタン 30 mg/kg を単回経口投与したとき, 脳への放射能の移行がわずかに認められた^{30,31)}。

「VII. 4. (5) その他の組織への移行性」の項参照

2) トリクロルメチアジド

該当資料なし

[参 考]

雄ラット (SD 系) に ^{14}C -標識トリクロルメチアジド 0.3 mg/kg を単回経口投与したとき, 中枢系組織の放射能濃度は低かった³²⁾。

「VII. 4. (5) その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

1) イルベサルタン

該当資料なし

[参 考]

妊娠 11 日目及び 18 日目のラット (SD 系) に ^{14}C -標識イルベサルタン 150 mg/kg を単回投与し、母体組織並びに胎児組織への放射能の移行性を検討した。また、妊娠 28 日のウサギ (New Zealand 種) に ^{14}C -標識イルベサルタン 10 mg/kg を単回投与し、血漿、胎盤及び胎児組織中放射能濃度移行を測定した。いずれの種でも、母動物から胎児への放射能の移行が認められたが、胎盤の放射能濃度は胎児の濃度よりも高く、胎盤が関門となり胎児への放射能移行が抑制されていることが示唆された^{33,34)}。

2) トリクロルメチアジド

胎盤関門を通過すると考えられている。新生児に高ビリルビン血症、血小板減少等の発現が報告されている³⁵⁾。

(3) 乳汁への移行性

1) イルベサルタン

該当資料なし

[参 考]

分娩後哺乳中ラット (SD 系) に ^{14}C -標識イルベサルタン 10 mg/kg を単回経口投与し、乳汁中及び血漿中放射能濃度を測定した。乳汁中放射能濃度は投与後 8 時間で最高値 (0.59 $\mu\text{g eq./mL}$) を示したが、血漿中放射能濃度より低く、血漿中濃度との比は 0.15 ~ 0.29 であった。この結果から、ラットではイルベサルタンの乳汁への移行が認められたが、その程度は小さいことが示唆された²⁸⁾。

2) トリクロルメチアジド

類薬で母乳中へ移行することが報告されている³⁶⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

1) イルベサルタン

① 血球への移行 (*in vitro*)

ヒトの血液に ^3H -標識イルベサルタンを添加後、血漿及び血球を分離し、放射能濃度を測定した。血液中放射能の 91 ~ 96%が血漿中に存在しており、イルベサルタンの血球への移行性は低いと考えられた³⁷⁾。

② その他の組織への移行性

該当資料なし

[参 考]

雌雄ラット (SD 系) に ^{14}C -標識イルベサルタン 30 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は速やかに各組織に移行し、大部分の組織の放射能は投与後 2 時間で最高濃度となった。その後、放射能濃度は低下し、投与後 96 時間には大部分の組織で定量限界以下となった。放射能濃度が血漿より高い組織は肝臓及び腎臓の代謝・排泄臓器で、最も高かった肝臓では投与後 168 時間まで放射能が検出されたが、その理由としてイルベサルタン由来放射能の主排泄経路が胆汁であることに起因すると考えられた。その他の組織への放射能の移行性が低い理由の一つとして高い血清蛋白結合率 (ラットで 92 ~ 96%) の影響が考えられた。雌ラットの肺以外の肝臓を含む大部分の臓器・組織からの放射能の消失半減期は 48 時間以内であった。雌ラットの肺からの消失が最も遅く、半減期は 57 時間を示したが、投与後 96 時間では定量限界以下に低下した。雌ラットは雄ラットより高い組織中放射能濃度を示したが、これは雌ラットの高い血漿中濃度を反映しているためと考えられた^{30,31)}。

2) トリクロルメチアジド

該当資料なし

[参 考]

雄ラット (SD 系) に ^{14}C -標識トリクロルメチアジド 0.3 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は速やかに全身組織に分布し、大部分の組織において投与後 1 時間で最高濃度を示した。特に高い放射能を示した組織は、排泄や吸収に関与する腎皮質 (1.53 μg 当量/g)、肝臓 (0.210 μg 当量/g) 及び小腸壁 (0.458 μg 当量/g) であり、中枢系組織、眼球、前立腺及び精囊の放射能濃度は低かった。全身に分布した放射能は、時間の経過に伴い急速に減少し、投与後 24 時間で大部分の組織中放射能濃度は定量下限未満にまで低下した³²⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) イルベサルタン（外国人データ）

ヒトにおける代謝物を同定する目的で、健康成人男性 12 例に ^{14}C -標識イルベサルタン 50 mg 及び健康成人男性 6 例に ^{14}C -標識イルベサルタン 150 mg をそれぞれ空腹時単回経口投与したときの、血漿、尿中及び糞中におけるイルベサルタン及び各代謝物の比率を表VII-6 に示した。 ^{14}C -標識イルベサルタン 50 mg 及び 150 mg 経口投与 6 時間後のイルベサルタン未変化体の血漿中での比率はそれぞれ 77.8%及び 76.2%であり、イルベサルタンは血漿中ではほとんど未変化体として存在することが示された³⁸⁾。

〔参 考〕

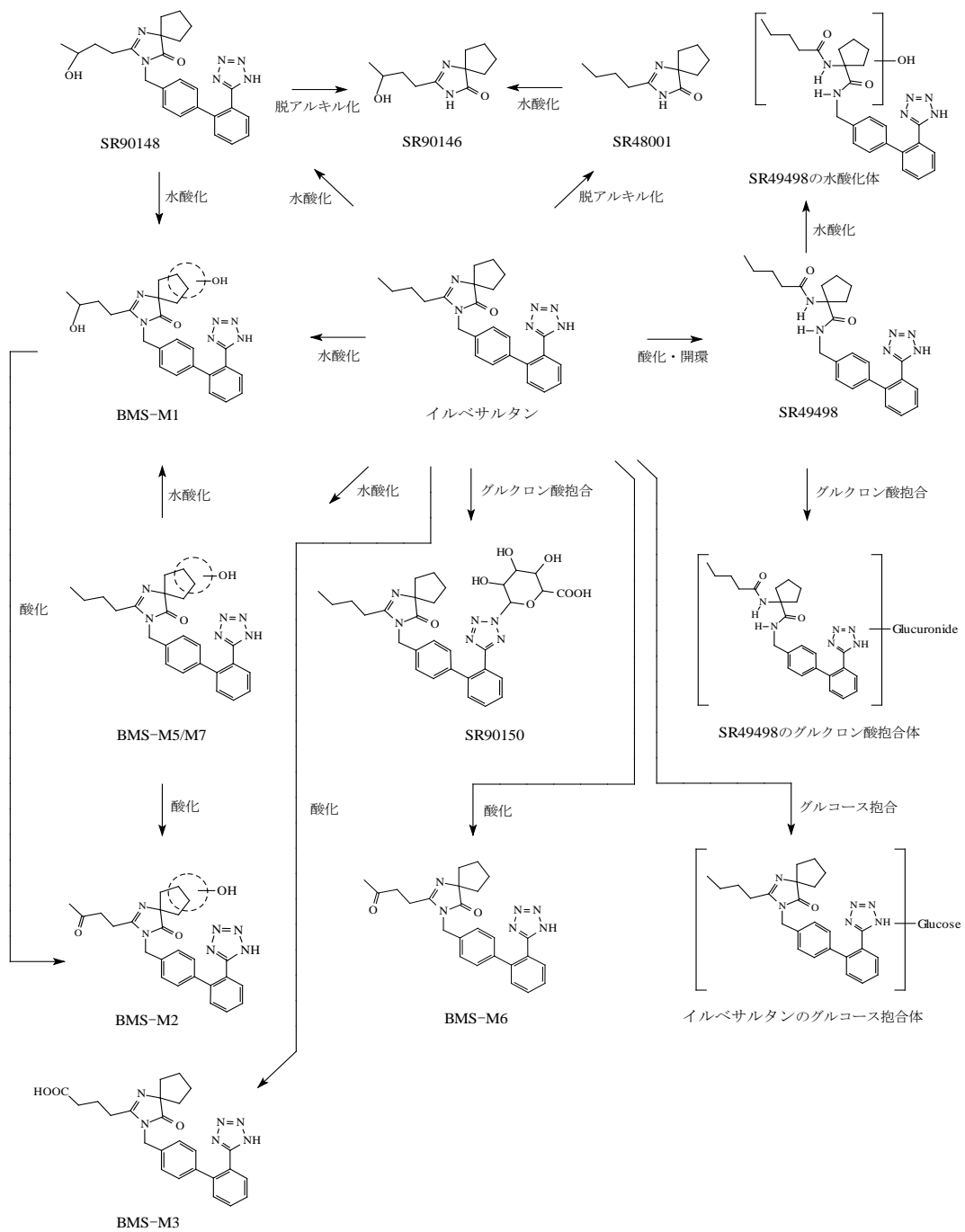
ラット、サル、ウサギ及びマウスに ^{14}C -標識イルベサルタンを単回経口投与あるいは静脈内投与時の血漿、尿、胆汁及び糞中代謝物を基に推定したイルベサルタンの代謝経路を図VII-3 に示した。表VII-6 に示したヒトにおける各代謝物は、図VII-3 に示したとおり動物試験においても認められた。（イルベサルタン承認申請資料）

表VII-6 ^{14}C -標識イルベサルタン 50 mg 及び 150 mg 空腹時単回経口投与後の血漿、尿中及び糞中におけるイルベサルタン及び代謝物の比率 (%)

代謝物	50 mg (n = 12)			150 mg (n = 6)			
	血漿		尿	血漿		尿	糞
	1 hr	6 hr	0 ~ 48 hr	1 hr	6 hr	0 ~ 48 hr	0 ~ 120 hr
未変化体	85.8	77.8	5.5	80.7	76.2	4.3	29.9
BMS-M1 + BMS-M2	0.0	0.0	22.8	0.4	0.0	21.4	4.5
BMS-M3	0.9	5.4	15.1	1.3	8.9	17.0	14.8
SR90148	1.5	4.0	26.1	1.6	3.3	25.8	9.3
BMS-M5 + BMS-M6 + BMS-M7	2.0	2.8	14.6	4.1	3.5	17.0	25.3
イルベサルタンの グルクロン酸抱合体 (SR90150)	6.8	6.9	5.8	6.1	4.6	6.1	0.5
SR49498*	1.9	0.0	1.0	1.0	0.0	0.8	3.6
その他	1.1	3.1	9.1	4.8	3.5	7.6	12.1

(測定法：液体シンチレーションカウンタ法、血漿及び尿中の未変化体濃度は HPLC) (mean)

* : SR49498 は本試験に用いた ^{14}C -標識イルベサルタン中に約 1%存在



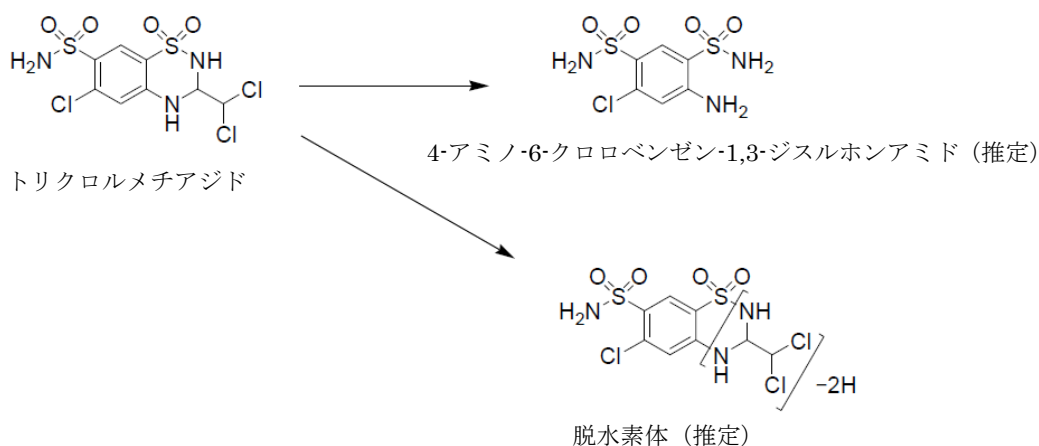
(承認申請資料)

図Ⅶ-3 イロベサルタンの推定代謝経路

2) トリクロルメチアジド (*in vitro*, ラット)

¹⁴C-標識トリクロルメチアジド (2 及び 20 µmol/L) を凍結保存ヒト肝細胞と 37°C で 4 時間反応させたときの反応液中のヒト *in vitro* 代謝物を調べた結果, 大部分が未変化体のまま残存しており, 脱水素体 (推定) 及び 4-アミノ-6-クロロベンゼン-1,3-ジスルホンアミド (推定) がわずかに検出されたのみで, トリクロルメチアジドはほとんど代謝を受けないことが確認された³⁹⁾。また, 雄ラット (SD 系) に ¹⁴C-標識トリクロルメチアジド 0.3 mg/kg を単回経口投与したときの血漿, 尿, 胆汁及び糞中代謝物を検索した結果, 血漿及び尿中には, 主に未変化体が検出され, その他に脱水素体 (推定) 及び 4-アミノ-6-クロロベンゼン-1,3-ジスルホンアミド (推定) がわずかに検出された⁴⁰⁾。

これらの結果を基に推定したトリクロルメチアジドの代謝経路を図VII-4に示した。



図VII-4 トリクロルメチアジドの推定代謝経路^{39,40)}

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

1) イルベサルタン

① 本剤が受ける影響 (*in vitro*)

イルベサルタンの代謝について, ヒト肝ミクロソームを用いて検討した結果, 主代謝物は水酸化体であり, *N*-脱アルキル体はわずかしか生成されることが示された⁴¹⁾。イルベサルタンはヒト肝ミクロソームの CYP2C9 により 4 種の水酸化体へ高い比率で代謝され, そのうちの 2 種の水酸化体は CYP3A4 によってもわずかに生成された。これらの結果から, イルベサルタンの酸化的代謝には CYP2C9 が主に関与していると考えられた⁴²⁾。また, ヒト肝ミクロソームにおいてグルクロン酸抱合体の生成も確認された^{43,44)}。更に, ヒト肝ミクロソームを用いて酸化的代謝とグルクロン酸抱合代謝のミカエリス定数 (K_m), 最大反応速度 (V_{max}) 並びに V_{max}/K_m を算出したところ, V_{max}/K_m ($n = 3$, mean \pm S.D.) はそれぞれ 11.49 ± 2.47 及び 9.11 ± 1.61 mL/min/g となり, ヒトにおけるイルベサルタンの代謝には酸化的代謝とグルクロン酸抱合代謝がほぼ同程度関与していることが示唆された。ヒト肝細胞を用いた検討により, イルベサルタンはグルクロン酸抱合体, 水酸化体や開環体及びそれらのグルクロン酸抱合体, グルコース抱合体へ代謝されることが示唆された⁴⁵⁾。

② 代謝酵素チトクローム P450 (CYP) 阻害作用 (*in vitro*)

ヒト肝ミクロソームを用いて、チトクローム P450 活性に対するイルベサルタンの阻害作用について検討した結果、イルベサルタンは CYP1A2, CYP2D6 及び CYP2E1 に対して阻害を示さなかった。阻害作用が認められた CYP2A6 に対する K_i 値は $520.7 \mu\text{mol/L}$ であり、CYP2C8, CYP2C9 及び CYP3A4 に対する IC_{50} 値はそれぞれ $22.5 \mu\text{mol/L}$, $50 \mu\text{mol/L}$ 以上及び $150 \mu\text{mol/L}$ 以上と、いずれも阻害の程度は弱かった⁴⁶⁾。临床上、予想される血漿中イルベサルタンの C_{max} は平均 $4.9 \mu\text{mol/L}$ ($2.1 \mu\text{g/mL}$) 及び血清蛋白結合率 (約 97%) を考慮すると、これら CYP 分子種を介した他剤との薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。

③ 酵素誘導作用 (*in vitro*)

ヒト肝細胞を用いて CYP 分子種の誘導について検討した結果、イルベサルタンは CYP1A 及び CYP3A を誘導しないことが明らかとなった⁴⁷⁾。

④ 臨床薬物との相互作用 (外国人データ)

イルベサルタンとの薬物相互作用について検討するため、ワルファリン^{48,49)}及びトルブタミド⁵⁰⁾ (それぞれ CYP2C9 の基質), ジゴキシシン⁵¹⁾, ニフェジピン⁵²⁾, シンバスタチン⁵³⁾, (それぞれ CYP3A4 の基質), 制酸剤 (水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム)⁵⁴⁾及びヒドロクロチアジド⁵⁵⁾との薬物相互作用試験を実施したが、薬物動態学的相互作用は認められなかった。

2) トリクロルメチアジド (*in vitro*)

ヒト肝の主要 CYP 分子種 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 及び CYP3A4/5) に対するトリクロルメチアジドの濃度依存的及び代謝依存的な阻害能について、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験系 (濃度範囲: $0.3 \sim 10 \mu\text{mol/L}$) で検討した。

その結果、検討したいずれの分子種に対しても、トリクロルメチアジドの IC_{50} は $10 \mu\text{mol/L}$ 以上であり、代謝依存的な阻害も認められなかった³⁹⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

1) イルベサルタン (*in vitro*)

ヒト大動脈平滑筋細胞膜標本を用いて、¹²⁵I-標識 A II の受容体への結合に対するイルベサルタンとその代謝物の阻害作用について検討した。ヒト大動脈平滑筋細胞膜標本においてイルベサルタンの代謝物である BMS-M5 と BMS-M7 はイルベサルタンと同程度の阻害活性を示した。SR90150 (イルベサルタンのグルクロン酸抱合体) 及び BMS-M6 の阻害活性はイルベサルタンの約 1/10 であり、SR90148 及び BMS-M2 のそれは約 1/40 以下であった。それ以外の代謝物の活性は極めて低かった⁵⁶⁾。

¹⁴C-標識イルベサルタン 50 mg 空腹時単回経口投与 6 時間後のヒト血漿における各代謝物の比率を、表 VII-6 に示した。未変化体: 77.8%, BMS-M1 + BMS-M2: 0%, BMS-M3: 5.4%, SR90148: 4.0%, BMS-M5 + BMS-M6 + BMS-M7: 2.8%, SR90150: 6.9%, その他: 3.1% であり、ほとんどが未変化体として存在した。また、血漿中に認められた代謝物はいずれも、未変化体と比較して A II 受容体阻害活性が低い、あるいは未変化体の存在比率に比して

量的に少ないことから、代謝物の薬効への寄与はほとんどないものと考えられた。

表Ⅶ-7 代謝物のAⅡ受容体に対するIC₅₀値

代謝物	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	代謝物	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
イルベサルタン	0.54 ± 0.053	BMS-M2	20.9 ± 6.6
SR49498	3000	BMS-M3	761 ± 99
SR90148	22.1 ± 1.0	BMS-M5	0.44 ± 0.012
SR90150	4.55 ± 0.91	BMS-M6	6.45 ± 0.65
BMS-M1	119 ± 7.2	BMS-M7	0.631 ± 0.046

(n = 1 ~ 3, mean ± S.E.)

2) トリクロルメチアジド

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

1) イルベサルタン

イルベサルタン及びその代謝物は主に胆汁排泄により糞中に排泄される^{25,26)}。

2) トリクロルメチアジド

主として腎臓 (尿中排泄)

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

1) 本態性高血圧症患者 14 例にイルベサルタン／トリクロルメチアジドとして 200 mg／1 mg を 1 日 1 回 8 日間食後反復経口投与したとき、最終投与の投与後 24 時間までの未変化体尿中排泄率の算術平均値は、イルベサルタンは 0.287%、トリクロルメチアジドは 68.7%であった²⁰⁾。

2) イルベサルタンとして、以下の報告がある。(外国人データ)

健康成人に ¹⁴C-標識イルベサルタンを経口投与した場合、放射能の約 20%は尿中に排泄され、約 54%は糞中に排泄された²⁶⁾。

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

血液透析

(1) イルベサルタン (外国人データ)

透析により除去されない²³⁾。

(2) トリクロルメチアジド

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者では、本剤の投与により重大な過敏症があらわれることがあるので、本剤を投与しないこと。

2. チアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルホンアミド誘導体）に対する過敏症の既往歴のある患者

（解説）

チアジド系薬剤に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分であるトリクロルメチアジドはチアジド系薬剤であり、チアジド系薬剤又はその類似化合物（クロルタリドン等のスルホンアミド誘導体等）に過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により重大な過敏症があらわれることがあるので、本剤を投与しないこと。

3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「VIII. 10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照]

（解説）

「VIII. 10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照

4. 無尿の患者又は透析中の患者 [トリクロルメチアジドの効果が期待できない。]

（解説）

本剤の成分であるトリクロルメチアジドは無尿の患者及び透析中の患者では降圧作用が期待できないことから、このような患者には投与しないこと。

5. 急性腎不全の患者 [腎機能を更に悪化させるおそれがある。]

（解説）

本剤の成分であるトリクロルメチアジドにより、体液量の減少と共に腎血流量が減少し、急性腎不全の患者では腎機能を更に悪化させるおそれがあることから、このような患者には投与しないこと。

6. 体液中のナトリウム、カリウムが明らかに減少している患者 [トリクロルメチアジドは低ナトリウム血症、低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある。]

(解 説)

本剤の成分であるトリクロルメチアジドは、体液中のナトリウム、カリウムが明らかに減少している患者では、低ナトリウム血症、低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがあることから、このような患者には投与しないこと。

7. アリスキレンを投与中の糖尿病患者 (ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く) [非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。 (「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照)]

(解 説)

ARB/アンジオテンシン変換酵素阻害剤 (以下、ACE 阻害剤と略す) 共通の注意事項である。本剤は ARB であるイルベサルタンを配合している。

ARB や ACE 阻害剤とアリスキレンの併用により、レニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性があるため、このような患者には投与しないこと。

「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (8)」の項参照

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

(1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者 [「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照]

(解 説)

「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (2)」の項参照

(2) 血清カリウム値異常の患者 [「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照]

(解 説)

「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (7)」の項参照

(3) 重篤な腎障害のある患者 [腎機能を更に悪化させるおそれがある。]

(解 説)

ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。

ARB や ACE 阻害剤には腎保護作用があるとされているが、重篤な腎機能障害のある患者に投与すると、輸出細動脈を選択的に拡張させ、過度の降圧による糸球体ろ過圧の低下により腎機能を悪化させることが知られている。また、本剤の成分であるトリクロルメチアジドは、体液量の減少と共に腎血流量が減少し、腎機能を更に悪化させるおそれがある。

したがって、重篤な腎機能障害のある患者には慎重に投与すること。

(4) 肝疾患、肝障害のある患者 [肝機能を更に悪化させるおそれがある。イルベサルタンは主に胆汁中に排泄されるため、胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者では血中濃度が上昇するおそれがある（「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照）。トリクロルメチアジドは進行した肝硬変症のある患者では肝性昏睡を誘発することがある。]

(解 説)

本剤の成分であるイルベサルタンは主として胆汁中に排泄されるため、胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者では血中濃度が上昇するおそれがある。また、本剤の成分であるトリクロルメチアジドは、肝性昏睡を誘発するおそれがある。したがって、肝疾患、肝障害のある患者には慎重に投与すること。

(5) 重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者 [トリクロルメチアジドによる急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。]

(解 説)

利尿剤に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分であるトリクロルメチアジド投与により急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。したがって、重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者には慎重に投与すること。

(6) 脳血管障害のある患者 [過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。]

(解 説)

脳血管障害の既往のある患者では、過度の降圧により脳血流量の低下を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。したがって、脳血管障害のある患者には慎重に投与すること。

(7) 本人又は両親，兄弟に痛風，糖尿病のある患者及び高尿酸血症のある患者〔トリクロルメチアジドにより高尿酸血症，高血糖症を来し，痛風，血糖値の悪化や顕性化のおそれがある。〕

(解 説)

本剤の成分であるトリクロルメチアジドにより，高尿酸血症，高血糖症を来し，痛風，血糖値の悪化や顕性化のおそれがある。したがって，本人又は両親，兄弟に痛風，糖尿病のある患者には慎重に投与すること。

(8) 下痢，嘔吐のある患者〔トリクロルメチアジドにより電解質失調を起こすおそれがある。〕

(解 説)

本剤の成分であるトリクロルメチアジドによる利尿作用により，電解質失調を起こすおそれがある。したがって，下痢，嘔吐がある患者には慎重に投与すること。

(9) 高カルシウム血症，副甲状腺機能亢進症のある患者〔トリクロルメチアジドにより血清カルシウムを上昇させるおそれがある。〕

(解 説)

本剤の成分であるトリクロルメチアジドにより，近位尿細管でのカルシウム再吸収が増加し，血清カルシウムを上昇させるおそれがある。したがって，高カルシウム血症，副甲状腺機能亢進症のある患者には慎重に投与すること。

(10) ジギタリス剤，糖質副腎皮質ホルモン剤又は ACTH の投与を受けている患者〔「VIII. 7. 相互作用」の項参照〕

(解 説)

「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照

(11) 減塩療法時の患者〔トリクロルメチアジドにより低ナトリウム血症等の電解質失調を起こすおそれがある。〕

(解 説)

本剤の成分であるトリクロルメチアジドの利尿作用により，低ナトリウム血症等の電解質失調を起こすおそれがある。したがって，減塩療法時の患者には慎重に投与すること。

(12) 高齢者〔「VIII. 9. 高齢者への投与」の項参照〕

(解 説)

「VIII. 9. 高齢者への投与」の項参照

(13) 交感神経切除後の患者 [トリクロルメチアジドの降圧作用が増強される。]

(解説)

交感神経切除後の患者では、本剤の成分であるトリクロルメチアジドにより、降圧効果が増強されるおそれがある。したがって、交感神経切除後の患者には慎重に投与すること。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤はイルベサルタン 100 mg あるいは 200 mg とトリクロルメチアジド 1 mg の配合剤であり、イルベサルタンとトリクロルメチアジド双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。

(2) イルベサルタンは両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者において、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、本剤の使用は避けること。

(解説)

ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。本剤は ARB であるイルベサルタンを配合している。両側性腎動脈狭窄又は片腎で腎動脈狭窄のある患者では、アンジオテンシン II が輸出細動脈を収縮させることによって糸球体ろ過圧が維持されている。このような患者に ARB や ACE 阻害剤を投与すると、輸出細動脈が拡張し糸球体ろ過圧が低下することにより腎機能が悪化するおそれがある。したがって、両側性腎動脈狭窄又は片腎で腎動脈狭窄のある患者には、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与を避けること。

(3) 血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL を超える腎機能障害患者においては、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、本剤の使用は避けること。

(解説)

承認時までの臨床試験では、本剤の臨床試験で血清クレアチニン値 2.0 mg/dL を超える腎機能障害患者への投与はなかった。本剤の成分であるイルベサルタン及びトリクロルメチアジドにはいずれも腎機能を更に悪化させるおそれがある。そのため、血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL を超える患者には、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与を避けること。

(4) 腎機能障害患者では、血清クレアチニン値上昇のおそれがあるので、定期的に血清クレアチニン値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。

(解説)

「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (2), (3)」の項参照

承認時までの臨床試験では、腎機能障害患者への投与例数は少数であり、十分な安全性情報は得られていない。本剤の成分であるイルベサルタン及びトリクロルメチアジドにはいずれも腎機能を更に悪化させるおそれがある。そのため、腎機能障害患者では定期的に血清クレアチニン値をモニタリングすること。

(5) トリクロルメチアジドは低カリウム血症を発現させるおそれがあるので、定期的に血清カリウム値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。

(解説)

トリクロルメチアジドによるカリウム排泄作用により低カリウム血症が発現するおそれがある。そのため、定期的に血清カリウム値をモニタリングすること。

(6) トリクロルメチアジドは高尿酸血症を発現させるおそれがあるので、定期的に血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。血清尿酸値の上昇が観察された場合は、その程度に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(解説)

承認時までの臨床試験では血中尿酸値上昇が 5.7%の症例で認められていることから、定期的に血清尿酸値をモニタリングし、観察を十分に行うこと。また、血清尿酸値の上昇が観察された場合には、その程度に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(7) イルベサルタンは高カリウム血症の患者において、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、本剤の使用は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。

(解説)

ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。本剤は ARB であるイルベサルタンを配合している。

ARB や ACE 阻害剤を投与すると副腎皮質からのアルドステロン分泌が抑制され血清カリウムの排泄が遅延し、カリウムの蓄積が起こるおそれがある。したがって、高カリウム血症の患者には、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与を避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるため、これらの患者に投与する場合には、血清カリウム値の上昇に注意すること。

(8) アリスキレンを併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。

(解説)

ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。本剤は ARB であるイルベサルタンを配合している。

ARB や ACE 阻害剤とアリスキレンの併用により、レニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強され、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。アリスキレンを併用する場合には患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFR が 60 mL/min/1.73 m²

未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。

「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照

(9) 本剤の投与によって、**一過性の急激な血圧低下**を起こすおそれがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に次の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら行うこと。

- 1) 利尿降圧剤投与中の患者
- 2) 嚴重な減塩療法中の患者

(解 説)

ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。本剤は ARB であるイルベサルタンを配合している。

ARB や ACE 阻害剤の投与により急激な血圧低下を起こすおそれがある。特に利尿降圧剤投与中の患者、嚴重な減塩療法中の患者では、体液量の減少によりレニン活性が亢進しているため、これらの患者に投与する場合は低用量から開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。

(10) イルベサルタンを含むアンジオテンシン II 受容体拮抗剤投与中に重篤な肝機能障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(解 説)

本剤の成分であるイルベサルタンを含む ARB において、重篤な肝機能障害の報告がある。本剤を投与する場合には肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(11) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、**高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作**する際には注意させること。

(解 説)

降圧剤に共通の注意事項である。

降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意するように指導すること。

(12) 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。

(解 説)

ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。本剤は ARB であるイルベサルタンを配合している。

手術時には、失血や麻酔等の使用による血圧低下に対する代償機能として、レニン・アンジオテンシン系を賦活化して血圧を維持することがあるが、術前に本剤を使用するとこの代償機能

が作用せず、血圧維持が困難になるおそれがある。したがって、術前 24 時間は本剤を投与しないことが望まれる。ACE 阻害剤（カプトプリル，エナラプリル）により手術当日まで血圧をコントロールしていた患者は、手術前日に投与を中止した患者と比較して、麻酔導入時の低血圧を来しやすいとの報告がある⁵⁷⁾。

(13) トリクロルメチアジドの利尿効果は急激にあらわれることがあるので、**電解質失調，脱水に十分注意**すること。

(解 説)

本剤の成分であるトリクロルメチアジドによる利尿作用は急激にあらわれることがあるので、本剤の投与においては、電解質失調及び脱水には十分注意すること。

電解質失調，脱水の臨床的徴候として、口渇，喉の渇き，胃腸障害（悪心，嘔吐等），無力，傾眠，嗜眠状態，落ち着きのなさ，筋肉痛又は痙攣，筋肉疲労，低血圧，乏尿，頻拍等が知られている。

(14) 連用する場合，トリクロルメチアジドによる電解質失調があらわれることがあるので**定期的に検査**を行うこと。

(解 説)

本剤の成分であるトリクロルメチアジドの連用により，電解質失調があらわれることがあるので，定期的に検査を行うこと。

「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (13)」の項参照

(15) 夜間の休息が特に必要な患者には，夜間の排尿を避けるため，午前中に投与することが望ましい。

(解 説)

本剤の成分であるトリクロルメチアジドによる利尿作用が夜間に発現すると，排尿により睡眠を妨げられるおそれがあるため，十分な休息が必要な患者には午前中に投与することが望まれる。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン， トリアムテレン等 カリウム補給剤 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがあるので注意すること。	イルベサルタン： 機序：アルドステロン分泌抑制によりカリウム貯留作用が増強する可能性がある。 危険因子：腎機能障害のある患者

(解説)

ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。本剤は ARB であるイルベサルタンを配合している。

ARB は ACE 阻害剤と同様にアルドステロン分泌抑制作用によって尿中へのカリウム排泄を抑制する。そのため、本剤とカリウム保持性利尿剤やカリウム補給剤との併用により血清カリウム値が上昇するおそれがある。特に腎機能障害のある患者では尿中へのカリウム排泄能の低下により、その影響が出やすい可能性があるため十分注意すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アリスキレン	腎機能障害，高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため，腎機能，血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお，eGFR が 60 mL/min/1.73 m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については，治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	イルベサルタン： 併用によりレニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。

(解説)

ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。本剤は ARB であるイルベサルタンを配合している。

ARB や ACE 阻害剤とアリスキレンの併用により，レニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強され，腎機能障害，高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。アリスキレンを併用する場合には，腎機能，血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。なお，eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については，治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。

「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (8)」の項参照

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	腎機能障害，高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため，腎機能，血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	イルベサルタン： 併用によりレニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。

(解説)

ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。本剤は ARB であるイルベサルタンを配合している。

ARB と ACE 阻害剤の併用により，レニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強され，腎機能障害，高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがある。ACE 阻害剤を併用する場合には，腎機能，血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) COX-2 選択的阻害剤	降圧作用が減弱するおそれがある。	イルベサルタン： 血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成阻害により，本剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。
	腎機能が低下している患者では，更に腎機能が悪化するおそれがある。	イルベサルタン： プロスタグランジンの合成阻害により，腎血流量が低下するためと考えられる。
	利尿降圧作用が減弱されることがある。	トリクロルメチアジド： 非ステロイド系消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成酵素阻害作用による腎内プロスタグランジンの減少が，水・ナトリウムの体内貯留を引き起こし，利尿剤の作用と拮抗する。

(解説)

ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。本剤は ARB であるイルベサルタンを配合している。

これらの薬剤はプロスタグランジンの合成阻害により，イルベサルタンの降圧作用を減弱させるおそれがある。また，プロスタグランジンの合成阻害により，腎血流量が低下するため，腎機能が低下している患者では，更に腎機能が悪化するおそれがある。

また，非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) のプロスタグランジン合成酵素阻害作用による腎内プロスタグランジンの減少が，水・ナトリウムの体内貯留を引き起こし，利尿剤の作用と拮抗し，利尿降圧作用が減弱されることがある。

以上のことから，併用する場合には注意すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸誘導体 アヘンアルカロイド系麻薬 アルコール	臨床症状：起立性低血圧を増強することがある。	トリクロルメチアジド： これらの薬剤は血管拡張作用を有するので、チアジド系利尿剤の降圧作用が増強されると考えられる。

(解説)

チアジド系薬剤に共通の注意事項である。本剤はチアジド系薬剤であるトリクロルメチアジドを配合している。

これらの薬剤の血管拡張作用により、トリクロルメチアジドの降圧作用が増強され、起立性低血圧が増強するおそれがあるので、併用する場合は注意すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
昇圧アミン ノルアドレナリン、アドレナリン	昇圧アミンの作用を減弱するおそれがあるので、手術前の患者に使用する場合には、本剤の一時休薬等を行うこと。	トリクロルメチアジド： 併用により血管壁の反応性の低下及び交感神経終末からの生理的ノルアドレナリンの放出抑制が起こることが、動物試験で報告されている。

(解説)

トリクロルメチアジドとの併用により血管壁の反応性の低下及び交感神経終末からの生理的ノルアドレナリンの放出抑制が起こることが、動物試験で報告されている⁵⁸⁾。そのため、これらの薬剤を併用する場合、昇圧アミンの効果を減弱するおそれがあるので、手術前の患者に使用する場合には、本剤の一時休薬等を行うこと。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ツボクラリン及びその類似作用物質 ツボクラリン塩化物	麻痺作用を増強することがあるので、手術前の患者に使用する場合には、本剤の一時休薬等の処置を行うこと。	トリクロルメチアジド： 利尿剤による血清カリウム値の低下により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用が増強されると考えられている。

(解説)

利尿剤であるトリクロルメチアジドによる血清カリウム値の低下により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用が増強するおそれがあるので、手術前の患者に使用する場合には、本剤の一時休薬等を行うこと。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の降圧剤 β遮断剤	降圧作用を増強するおそれがあるので、降圧剤の用量調節等に注意すること。	作用機序が異なる降圧剤との併用により、降圧作用が増強されるとの報告がある。

(解 説)

本剤はイルベサルタンとトリクロルメチアジドを配合する降圧剤であり、他の降圧剤との併用により降圧作用が増強するおそれがあるので、併用する場合は、降圧剤の用量の調節等に注意すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジギタリス剤 ジゴキシン, ジギトキシン	臨床症状：ジギタリスの心臓に対する作用を増強し、ジギタリス中毒を起こすおそれがある。 措置方法：血清カリウム値、ジギタリス血中濃度等に注意すること。	トリクロルメチアジド： チアジド系利尿剤による血清カリウム値の低下により、多量のジギタリスが心筋 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATPase}$ に結合し、心収縮力増強と不整脈が起こる。

(解 説)

トリクロルメチアジドの利尿作用により血清カリウム値が低下していると、多量のジギタリスが心筋 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATPase}$ に結合し、心筋細胞内に Ca^{++} を多量に流入させ、収縮力増強と不整脈を起こすおそれがあるので、併用する場合は注意すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖質副腎皮質ホルモン剤 ACTH	臨床症状：低カリウム血症が発現するおそれがある。	トリクロルメチアジド： 共にカリウム排泄作用を有する。

(解 説)

本剤の成分であるトリクロルメチアジド及びこれらの薬剤はいずれもカリウム排泄作用を有するため、低カリウム血症が発現するおそれがある。そのため、併用する場合は注意すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グリチルリチン製剤 甘草含有製剤	血清カリウム値の低下があらわれやすくなる。	トリクロルメチアジド： これらの薬剤は低カリウム血症を主徴とした偽アルドステロン症を引き起こすことがあり、本剤との併用により低カリウム血症を増強する可能性がある。

(解 説)

これらの薬剤は低カリウム血症を主徴とした偽アルドステロン症を引き起こすことがあるため、本剤の成分であるトリクロルメチアジドの血清カリウム値の低下により、低カリウム血症を増強するおそれがある。そのため、併用する場合は注意すること。

[参 考]

加藤秀章ほか：内科，2008，101 (5)，1008

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用剤 SU 剤, インスリン	糖尿病用剤の作用を著しく減弱するおそれがある。	トリクロルメチアジド： 機序は明確ではないが、チアジド系利尿剤によるカリウム喪失により膵臓のβ細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。

(解 説)

本剤の成分であるトリクロルメチアジドとの併用により、糖尿病用剤の作用を著しく減弱するおそれがあるので、併用する場合は血糖値に注意すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リチウム 炭酸リチウム	リチウム中毒が報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	イルベサルタン： リチウムの再吸収はナトリウムと競合するため、本剤のナトリウム排泄作用により、リチウムの再吸収が促進されると考えられる。
	臨床症状：リチウム中毒（振戦，消化器愁訴等）が増強される。 措置方法：血清リチウム濃度の測定を行うなど注意すること。	トリクロルメチアジド： チアジド系利尿剤は遠位尿細管でナトリウムの再吸収を抑制するが、長期投与では近位尿細管で代償的にナトリウム，リチウムの再吸収を促進し，リチウムの血中濃度が上昇する。

(解 説)

本剤の成分であるトリクロルメチアジドはチアジド系利尿剤であり、遠位尿細管でナトリウムの再吸収を抑制するが、長期投与では近位尿細管で代償的にナトリウム，リチウムの再吸収を促進し，リチウムの血中濃度が上昇する。リチウム中毒が増強されるおそれがあるので、併用する場合は血清リチウム濃度の測定を行うなど十分に注意すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
コレスチラミン	利尿降圧作用が減弱される。	トリクロルメチアジド： コレスチラミンの吸着作用により，利尿剤の吸収が阻害される。

(解 説)

コレスチラミンの吸着作用により、本剤の成分であるトリクロルメチアジドの吸収が阻害され、降圧効果が減弱するおそれがあるので、併用する場合は注意すること。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時における副作用（自他覚症状及び臨床検査値異常変動）は、安全性評価対象例 562 例中 81 例（14.4%）に認められた。主な副作用は、血中尿酸値上昇 32 例（5.7%）、ALT（GPT）上昇 9 例（1.6%）、高尿酸血症 5 例（0.9%）であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

- 1) **血管浮腫（頻度不明）**：顔面、口唇、咽頭、舌等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

承認時までの臨床試験において血管浮腫の報告はないが、イルベサルタンの海外の情報を参考にして記載した。なお、他の ARB の「重大な副作用」にも同様の記載がある。

血管浮腫とは皮膚及び皮下組織、粘膜等に生じる局所性の一過性の浮腫である。顔面（特に口囲）、眼窩部、前腕、手の甲等に発生しやすいとされており、気道に生じたときには呼吸困難を起こすことがあり、生命に危険を及ぼすことがある。

文献報告（海外）の概要

イルベサルタンによる低血圧ショックと血管浮腫の発現例

51 歳、女性。軽微な全身性エリテマトーデス（SLE）性腎炎のため、プレドニゾロン、アザチオプリンを服用中。降圧目的でイルベサルタン 150 mg を処方。6 日後、全身倦怠、筋肉痛、皮膚の熱感、顔面及び指の浮腫がみられた。イルベサルタンを原因薬剤と考えて中止し、回復。中止 3 日後、イルベサルタンを誤って再び服用し、30 分後、前回と同様の症状が発現。抗ヒスタミン剤を経口投与した。症状は増悪し、6 時間後、中等度の血管浮腫を伴って ICU に入院した。収縮期血圧は 70 mmHg。ノルアドレナリンを点滴開始し、7 日後には回復した⁵⁹⁾。

- 2) **ショック、失神、意識消失（頻度不明）**：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に嚴重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。

(解説)

承認時までの臨床試験においてショック・失神・意識消失の報告はないが、イルベサルタンの海外の情報を参考にして記載した。なお、他の ARB の「重大な副作用」にも同様の記載がある。

文献報告（海外）の概要

「VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状 (1)」の項参照

3) **高カリウム血症（頻度不明）**：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

（解説）

承認時までの臨床試験において重篤な高カリウム血症の報告はないが、イルベサルタンの海外の情報を参考にして記載した。なお、他のARBの「重大な副作用」にも同様の記載がある。臨床試験における「血中カリウム増加」の発現頻度は「表Ⅷ-1 副作用（自他覚症状及び臨床検査値異常変動）の発現状況」参照

文献報告（海外）の概要

イルベサルタンによる高カリウム血症の発現例

54歳、糖尿病、高血圧の女性。ジルチアゼム 300 mg、アテノロール 100 mg、イルベサルタン 150 mg、メトホルミン、インスリンを投薬中。血圧 60/30 mmHg、心拍数 22 bpm、徐脈、QT 短縮、T 波上昇が発現。血液化学検査では、中等度の腎不全（クレアチニン 160 $\mu\text{mol/L}$ ）、高カリウム血症（K 6.4 mmol/L）がみられた。生理食塩水、グルコン酸カルシウム、インスリンを投与。1 時間後、K は 5.5 mmol/L に低下、ECG 正常化。3 日後には続発症もなく退院した⁶⁰⁾。

4) **低ナトリウム血症（頻度不明）**：倦怠感、食欲不振、嘔気、嘔吐、痙攣、意識障害等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがある（高齢者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。

（解説）

承認時までの臨床試験において低ナトリウム血症の報告はないが、本剤の成分であるトリクロルメチアジドの情報を参考にして記載した。

5) **腎不全（頻度不明）**：腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（解説）

承認時までの臨床試験において腎不全の報告はないが、イルベサルタンの海外の情報を参考にして記載した。なお、他のARBの「重大な副作用」にも同様の記載がある。

文献報告（海外）の概要

イルベサルタンによる腎不全の発現例

78歳、白人男性。2 型糖尿病インスリン治療中。慢性腎不全で、腎機能は安定していた（クレアチニン 238 $\mu\text{mol/L}$ 、クレアチニンクリアランス 20 mL/min）。カプトプリルからイルベサルタン 150 mg/日へ切り替え、10 日後にクレアチニン上昇（294 $\mu\text{mol/L}$ ）。その後の 3 週間に疲労、食欲不振、悪心、早朝嘔吐、全身そう痒が発現。クレアチニン 752 $\mu\text{mol/L}$ となり入院。イルベサルタンによる急性腎不全と考え、直ちに投与中止。中止 2 日後、まだクレアチニン 907 $\mu\text{mol/L}$ と上昇していたが、翌週には 650 $\mu\text{mol/L}$ 以下に低下し、その後さらに 570 $\mu\text{mol/L}$ 以下に低下。クレアチニンはそれ以下に低下せず、肺水腫が発現し、血液透析を開始した⁶¹⁾。

6) **肝機能障害, 黄疸 (頻度不明)** : AST (GOT) , ALT (GPT) , Al-P, γ -GTP の上昇等の肝機能障害, 黄疸があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

(解 説)

承認時までの臨床試験において重篤な肝機能障害や黄疸の報告はないが, 本剤の成分であるイルベサルタンの情報を参考にして記載した。

7) **低血糖 (頻度不明)** : 低血糖があらわれることがある (糖尿病治療中の患者であらわれやすい) ので, 観察を十分に行い, 脱力感, 空腹感, 冷汗, 手の震え, 集中力低下, 痙攣, 意識障害等があらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

(解 説)

承認時までの臨床試験において低血糖の報告はないが, 本剤の成分であるイルベサルタンの情報を参考にして記載した。

8) **横紋筋融解症 (頻度不明)** : 筋肉痛, 脱力感, CK (CPK) 上昇, 血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, このような場合には直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

(解 説)

承認時までの臨床試験において横紋筋融解症や重篤な CK 上昇の報告はないが, 本剤の成分であるイルベサルタンの情報を参考にして記載した。

9) **再生不良性貧血 (頻度不明)** : 再生不良性貧血があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止すること。

(解 説)

承認時までの臨床試験において再生不良性貧血の報告はないが, 本剤の成分であるトリクロロメチアジドの情報を参考にして記載した。

(2) 重大な副作用 (類薬)

間質性肺炎, 肺水腫 : トリクロロメチアジドの類似化合物のヒドロクロロチアジドで, 間質性肺炎, 肺水腫があらわれることが報告されている⁶²⁻⁶⁴⁾。

(解 説)

承認時までの臨床試験において間質性肺炎, 肺水腫の報告はないが, 本剤の成分であるトリクロロメチアジドの情報を参考にして記載した。

(3) その他の副作用

種類 \ 頻度	5%以上又は頻度不明 ^{注1}	0.1 ~ 5%未満
過敏症 ^{注2}	蕁麻疹, そう痒, 顔面潮紅	発疹, 光線過敏症
循環器	血圧低下, 頻脈, 徐脈, 心室性期外収縮, 心房細動	動悸, 起立性低血圧
精神神経系	もうろう感, 眠気, 不眠, 知覚異常	めまい, しびれ感, 頭痛
消化器	悪心, 嘔吐, 便秘, 下痢, 胸やけ, 食欲不振, 口渇, 腹部不快感, 膵炎, 唾液腺炎	腹痛
肝臓	LDH 上昇, Al-P 上昇	ALT (GPT) 上昇, AST (GOT) 上昇, ビリルビン上昇, γ -GTP 上昇
腎臓	BUN 上昇, クレアチニン上昇, 尿沈渣異常	尿中蛋白陽性
血液	白血球増加, ヘマトクリット減少, ヘモグロビン減少, 血小板減少, 紫斑	好酸球増加, 赤血球減少, 白血球減少
代謝異常	血中尿酸値上昇 (5.7%), 低カリウム血症, 低クロール性アルカローシス, 血中カルシウムの上昇等の電解質失調, コレステロール上昇, 高血糖症	血清脂質増加, 高尿酸血症, 血清カリウム上昇
眼	視力異常 (霧視等), 黄視症	
その他	胸痛, 倦怠感, ほてり, 浮腫, 味覚異常, 発熱, 関節痛, 筋痛, 背部痛, 筋力低下, 総蛋白減少, CRP 上昇, 性機能異常, 鼻閉, 全身性紅斑性狼瘡の悪化, 筋痙攣, 耳鳴	咳嗽, CK (CPK) 上昇, 頻尿
<p>注1: 血中尿酸値上昇以外はイルベサルタン又はトリクロルメチアジド単剤で報告されている副作用</p> <p>注2: このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。</p>		

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時における副作用（自他覚症状及び臨床検査値異常変動）は、安全性評価対象例 562 例中 81 例（14.4%）に認められた。主な副作用は、血中尿酸値上昇 32 例（5.7%）、ALT（GPT）上昇 9 例（1.6%）、高尿酸血症 5 例（0.9%）であった。

表Ⅷ-1 副作用（自他覚症状及び臨床検査値異常変動）の発現状況

安全性評価対象例数	562 例
副作用発現例数	81 例
副作用発現率	14.4%
副作用発現件数	98 件

副作用の種類	発現例数	発現率 (%)	副作用の種類	発現例数	発現率 (%)
血液及びリンパ系障害	1	0.2	皮膚及び皮下組織障害	3	0.5
好酸球増加症	1	0.2	光線過敏性反応	1	0.2
心臓障害	2	0.4	発疹	1	0.2
動悸	2	0.4	日光蕁麻疹	1	0.2
耳及び迷路障害	2	0.4	血管障害	2	0.4
回転性めまい	1	0.2	低血圧	1	0.2
頭位性回転性めまい	1	0.2	起立性低血圧	1	0.2
胃腸障害	4	0.7	臨床検査	53	9.4
上腹部痛	2	0.4	血中尿酸増加	32	5.7
腹部膨満	1	0.2	アラニン・アミノトランスフェラーゼ〔ALT (GPT)〕増加	9	1.6
胃炎	1	0.2	血中トリグリセリド増加	4	0.7
肝胆道系障害	1	0.2	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ〔AST (GOT)〕増加	4	0.7
肝機能異常	1	0.2	尿中蛋白陽性	2	0.4
感染症及び寄生虫症	1	0.2	血中ビリルビン増加	3	0.5
帯状疱疹	1	0.2	血中クレアチンホスホキナーゼ〔CK (CPK)〕増加	2	0.4
代謝及び栄養障害	7	1.2	単球数増加	2	0.4
高尿酸血症	5	0.9	血中カリウム増加	1	0.2
痛風	1	0.2	血中ブドウ糖増加	1	0.2
脂質異常症	1	0.2	好酸球数増加	1	0.2
神経系障害	5	0.9	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GTP) 増加	1	0.2
浮動性めまい	1	0.2	肝機能検査異常	1	0.2
体位性めまい	1	0.2	赤血球数減少	1	0.2
頭痛	1	0.2	白血球数減少	1	0.2
感覚鈍麻	1	0.2			
視野欠損	1	0.2			
腎及び尿路障害	3	0.5			
頻尿	2	0.4			
尿管結石	1	0.2			
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2	0.4			
咳嗽	1	0.2			
口腔咽頭不快感	1	0.2			

副作用は ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver. 14.1 の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で集計

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2. チアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルホンアミド誘導体）に対する過敏症の既往歴のある患者

副作用

(3) その他の副作用		
種類 \ 頻度	5%以上又は頻度不明 ^{注1}	0.1 ~ 5%未満
過敏症 ^{注2}	蕁麻疹，そう痒，顔面潮紅	発疹，光線過敏症

注1：血中尿酸値上昇以外はイルベサルタン又はトリクロルメチアジド単剤で報告されている副作用
注2：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

(1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされているので，低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔脳梗塞等が起こるおそれがある。〕

(解説)

高齢者への降圧療法についての一般的注意である。

一般に，高齢者では生理機能の低下がみられ，さまざまな臓器障害を合併していることが多いことから，副作用発現を避けるため降圧療法は慎重に行う必要があると考えられている⁶⁵⁾。

また，高齢者では過度の降圧により脳梗塞等が発症する可能性が知られている。

したがって，高齢者に投与する場合には，低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら，慎重に投与すること。

(2) 高齢者では急激な利尿は血漿量の減少を来し，脱水，低血圧等による立ちくらみ，めまい，失神等を起こすことがある。

(解説)

高齢者では，本剤の成分であるトリクロルメチアジドによる急激な利尿により血漿量の減少を来し，脱水，低血圧等による立ちくらみ，めまい，失神等を起こすことがあるので，慎重に投与すること。

(3) 特に心疾患等のある高齢者では、急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。

(解 説)

特に心疾患等のある高齢者では、本剤の成分であるトリクロルメチアジドによる急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがあるので、慎重に投与すること。

(4) 高齢者では、トリクロルメチアジドによる低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

(解 説)

高齢者では生理機能の低下により本剤の成分であるトリクロルメチアジドの利尿作用による低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすいので、慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔妊娠中期及び末期に他のアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤やアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告がある。チアジド系薬剤では、新生児又は乳児に高ビリルビン血症、血小板減少等を起こすことがある。また、利尿効果に基づく血漿量減少、血液濃縮、子宮・胎盤血流量減少があらわれることがある。〕

(解 説)

ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項である。本剤は ARB であるイルベサルタンを配合している。

妊娠中期及び末期に他の ARB や ACE 阻害剤を投与された高血圧症患者において、胎児・新生児の死亡を含め、新生児に障害が発現したとの報告^{66,67)}があり、本剤においても同様の障害が発現する可能性がある。また、本剤はチアジド系薬剤であるトリクロルメチアジドを配合している。チアジド系薬剤では、新生児又は乳児に高ビリルビン血症、血小板減少等を起こすことがあり、利尿効果に基づく血漿量減少、血液濃縮、子宮・胎盤血流量減少があらわれることがある。

以上のことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本剤の投与は禁忌である。また投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。

(2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[イルベサルタンの動物試験（ラット）において乳汁中への移行が認められている。また、イルベサルタンの動物試験（ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験）の 50 mg/kg/日以上で哺育期間において出生児の体重増加抑制が認められている。トリクロルメチアジドの類似化合物のヒドロクロロチアジドで母乳中に移行することが報告されている。]

(解 説)

ARB 及び ACE 阻害剤に共通の注意事項です。本剤は ARB であるイルベサルタンを配合している。動物試験（ラット）において本剤の成分であるイルベサルタンは乳汁中へ移行することが認められている²⁸⁾。また、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験で、50 mg/kg/日以上で哺育期間において出生児の体重増加抑制が認められている。また、本剤の成分であるトリクロルメチアジドの類似化合物のヒドロクロロチアジドで母乳中に移行することが報告されている³⁶⁾。

以上のことから、授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止すること。

11. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

トリクロルメチアジドは甲状腺障害のない患者の血清 PBI を低下させることがあるので注意すること。

(解 説)

本剤の成分であるトリクロルメチアジドは、甲状腺障害のない患者の血清 PBI（蛋白結合ヨード）を低下させることがあるので、このような検査を行う場合は注意すること。

13. 過量投与

徴候，症状：著しい血圧低下，頻脈が主な症状と考えられる。

処置：イルベサルタンにおいては十分に観察のうえ，催吐又は胃洗浄を行うこととされている。なお，イルベサルタンは血液透析では除去できない。トリクロルメチアジドの過量投与に関する情報は得られていない。

(解 説)

本剤の過量投与への特別な対処方法はない。一般的な処置として胃洗浄，活性炭投与等で薬剤の吸収を阻止すること。なお，イルベサルタンは血液透析では除去できない。また，トリクロルメチアジドについては過量投与に関する情報はない。

文献報告（海外）の概要

イルベサルタン過量投与による著しい血圧低下，頻脈の発現例

54 歳，高血圧症，アルコール依存症の女性。イルベサルタン 300 mg とヒドロクロロチアジド 12.5 mg を含有する合剤 32 錠と不明量のジアゼパム，パラセタモール，アルコールを摂取した。動脈血圧 95/50 mmHg，洞性頻脈 105 回/分。2 L の輸液にもかかわらず，7 時間後も低血圧（72/35 mmHg）。V2 ～ V5 誘導で ST 低下（低下 4 mm）。エフェドリン 30 mg 投与に反応せず。フェニレフリン 0.6 µg/kg/分の投与でほとんど改善なし。フェニレフリン中止，ノルアドレナリン 0.25 µg/kg/分，ドブタミン 10 µg/kg/分まで増量投与しても低血圧改善せず。テルリプレシン（国内未発売）1 mg を 1 回投与後，2 時間以内に血圧は正常化⁶⁸⁾。

14. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

15. その他の注意

該当しない

16. その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

イルベサルタン 30 mg/kg/日をトリクロルメチアジド 0.3, 1 及び 3 mg/kg/日と共にラット (SD 系) に 3 ヶ月間反復経口投与し、併用投与時の毒性を検討した〔以下、それぞれ 30/0.3, 30/1 ($n =$ 雌雄各 12/群) 及び 30/3 mg/kg/日投与群 ($n =$ 雌雄各 18/群)〕。また、単剤投与群として、イルベサルタン 30 mg/kg/日投与群 (以下、30/0 mg/kg/日投与群) 及びトリクロルメチアジド 3 mg/kg/日投与群 (以下、0/3 mg/kg/日投与群) を設定した ($n =$ 雌雄各 12/群)。なお、対照群 ($n =$ 雌雄各 18/群) には媒体 (0.5%メチルセルロース水溶液) を投与した。更に、対照群と 30/3 mg/kg/日投与群には、投与期間終了後に 1 ヶ月間の休薬による回復試験群 ($n =$ 雌雄各 6/群) を設け、毒性の回復性を検討した。その結果、体重増加抑制が全併用投与群で認められたが、30/3 mg/kg/日投与群の雄における抑制の程度は他の併用群に比べ明らかに大きかった。また、30/3 mg/kg/日投与群の雌では肉眼的に腺胃粘膜に暗赤色巣が認められ、病理組織学的検査では、腺胃粘膜のびらんが認められた。併用投与により認められた他の変化は軽度で、関連する臨床検査パラメータの変動を伴わない及び/又は組織学的変化を伴わない変化や体重減少の二次的な変化と考えられるため、毒性学的に意義がないと判断した。1 ヶ月の回復期間終了後には、体重や腺胃粘膜の変化は回復した。以上の結果から、本試験における無毒性量はイルベサルタン/トリクロルメチアジド : 30/1 mg/kg/日と判断した⁶⁹⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

イルベサルタンを用いたウサギ生殖発生毒性試験において母体に対する影響が認められたこと、他のARBやアンジオテンシン変換酵素阻害薬を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡等があらわれたとの報告がある^{66,67)}ことから、イルベサルタンの妊婦への使用は禁忌としている。本剤も同様に禁忌としていることから、配合剤開発に際して併用投与による生殖発生毒性試験は実施していない。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性

イルベサルタン及びトリクロルメチアジドそれぞれ単独で遺伝毒性試験が実施されており、遺伝毒性は認められていないことから、配合剤開発に際して併用投与による遺伝毒性試験は実施していない。

2) がん原性

イルベサルタンではラット、マウス共に高用量域においてもがん原性は認められていない。トリクロルメチアジドについては、がん原性試験はマウス、ラットいずれの動物種でも実施されていないが、1960年の販売開始以降、長年にわたりヒトに投与されてきており、がん原性を含むヒトでの安全性は既に確立されていると考えられる。したがって、配合剤開発に際して併用投与によるがん原性試験は実施していない。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：イルトラ配合錠 LD 処方箋医薬品^{注1)}

イルトラ配合錠 HD 処方箋医薬品^{注1)}

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：

- (1) イルベサルタン 該当しない
- (2) トリクロルメチアジド 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱等に表示（使用期間3年）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（11）」の項参照

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

<https://www.shionogi.co.jp/med/products/index.html>

(3) 調剤時の留意点について

5. 承認条件等

リスク管理計画対象医薬品である。

6. 包装

イルトラ配合錠 LD：PTP 100錠（10錠×10）、

PTP 500錠（10錠×50）、

PTP 700錠（14錠×50）

イルトラ配合錠 HD：PTP 100錠（10錠×10）、

PTP 500錠（10錠×50）、

PTP 700錠（14錠×50）

7. 容器の材質

PTP 包装

PTP シート 表面：ポリプロピレン
裏面：アルミニウム

瓶包装

瓶 本体：ポリエチレン
キャップ：ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤（カンデサルタン シレキセチル，ロサルタンカリウム等），チアジド系化合物

9. 国際誕生年月日

2013年6月28日（国内開発）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

表X-1 承認年月日及び承認番号

	イルトラ配合錠LD	イルトラ配合錠HD
承認年月日	2013年6月28日	2013年6月28日
承認番号	22500AMX01005000	22500AMX01006000

11. 薬価基準収載年月日

2013年8月27日

12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

14. 再審査期間

2013年6月28日～2019年6月27日（6年）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は，投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

表X-2 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
イルトラ配合錠LD	122673701	2149119F1024	622267301
イルトラ配合錠HD	122672001	2149119F2020	622267201

17. 保険給付上の注意

XI. 文献

(文献請求番号)

1. 引用文献

- 1) 厚生労働省 第十七改正日本薬局方 (トリクロルメチアジド)
- 2) 後藤 茂ほか：薬学雑誌, 1978, **98** (2), 236 197800832
- 3) 日本公定書協会編：医療用医薬品 品質情報集 No. 17, 2004,
p. 146, 184, 241, 薬事日報社, 東京
- 4) Hansch, C. et al. : Explorig QSAR, 1995, p. 40, ACS Professional
Reference Book, Washington 199902201
- 5) 社内資料 (イルベサルタン 100 mg 効果不十分例対象試験) 201300382
- 6) 荻原俊男ほか：血圧, 2013, **20** (6), 598 201300370
- 7) 荻原俊男ほか：血圧, 2013, **20** (8), 788 201300371
- 8) 社内資料 (イルベサルタンのウサギ摘出大動脈における作用) 200800840
- 9) 社内資料 (イルベサルタンの AII 誘発昇圧反応に対する作用) 200800841
- 10) 社内資料 (イルベサルタンの AII 受容体に対する拮抗様式の検討) 200800842
- 11) 社内資料 (イルベサルタンの AII 受容体サブタイプに対する選択性) 200800843
- 12) 社内資料 (イルベサルタンの各種受容体及びイオン輸送系に対する作用) 200800844
- 13) 社内資料 (イルベサルタンの各種酵素に対する作用) 200800845
- 14) Suki, W. N. et al. : The Kidney Second Ed., Vol. 3, 1992, pp. 3629-3670,
Raven Press, New York 199202412
- 15) 荻野耕一：高血圧のすべて, 1973, pp. 317-327, 南江堂, 東京 197300159
- 16) Brest, A. N. et al. : JAMA, 1970, **211** (3), 480 197000143
- 17) 荻野耕一：最新医学, 1976, **31** (3), 509 197600136
- 18) 社内資料 (SHR における降圧作用及び利尿作用) 201300365
- 19) 社内資料 (生物学的同等性試験) 201300379
- 20) 社内資料 (高血圧症患者における薬物動態試験) 201300378
- 21) 社内資料 (イルベサルタンとトリクロルメチアジドの薬物間相互作用) 201300380
- 22) 社内資料 (食事による薬物動態への影響) 201300381
- 23) 社内資料 (イルベサルタンの腎機能障害患者における薬物動態試験) 200800826
- 24) 社内資料 (イルベサルタンの肝硬変患者における薬物動態試験) 200800827
- 25) 社内資料 (イルベサルタンの絶対バイオアベイラビリティ及び代謝物の検討) 200800990
- 26) 社内資料 (イルベサルタンのバイオアベイラビリティ試験) 200800832
- 27) 社内資料 (イルベサルタンのヒト血清蛋白結合率) 200800793
- 28) 社内資料 (イルベサルタンのラットにおける吸収及び乳汁中移行) 200800781
- 29) 社内資料 (イルベサルタンの雌雄ラットにおける単回投与時の放射能の腸肝
循環) 200800782
- 30) 社内資料 (イルベサルタンの雄性ラットにおける単回投与時の組織中放射能
濃度) 200800786
- 31) 社内資料 (イルベサルタンの雌性ラットにおける単回投与時の組織中放射能
濃度) 200800787

32) 社内資料 (ラットにおける ¹⁴ C-標識トリクロルメチアジド単回経口投与時の定量的全身オートラジオグラフィ)	201300367
33) 社内資料 (イルベサルタンの妊娠ラットにおける単回投与時の組織中放射能濃度)	200800784
34) 社内資料 (イルベサルタンの妊娠ウサギにおける単回投与時の組織中放射能濃度)	200800783
35) Rodriguez, S. U. et al. : New Engl. J. Med., 1964, 270 (17), 881	196400035
36) 菅原和信ほか編 : 薬剤の母乳への移行, 1997, pp.157-159, 南山堂, 東京	
37) 社内資料 (イルベサルタンのラット, サル及びヒト血球への放射能分布)	200800785
38) 社内資料 (イルベサルタンのヒト代謝物の同定)	200800788
39) 社内資料 (トリクロルメチアジドのヒト <i>in vitro</i> 代謝及び CYP 阻害の検討)	201300368
40) 社内資料 (トリクロルメチアジドのラット <i>in vivo</i> 代謝)	201300369
41) 社内資料 (イルベサルタンの肝ミクロソーム代謝における動物種差)	200800790
42) 社内資料 (イルベサルタンのヒト肝ミクロソームを用いた酸化代謝における CYP2C9 の関与)	200800829
43) 社内資料 (イルベサルタンのグルクロン酸抱合の種差)	200800830
44) 社内資料 (イルベサルタンのヒト初代培養肝細胞における代謝)	200800791
45) 社内資料 (イルベサルタンのヒト肝における <i>in vitro</i> 代謝)	200800792
46) 社内資料 (イルベサルタンのヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害の検討)	200800831
47) 社内資料 (イルベサルタンのヒト肝薬物代謝酵素誘導に関する試験)	200800789
48) 社内資料 (イルベサルタンのワルファリンとの薬物相互作用試験 1)	200800833
49) 社内資料 (イルベサルタンのワルファリンとの薬物相互作用試験 2)	200800834
50) 社内資料 (イルベサルタンのトルブタミドとの薬物相互作用試験)	200800801
51) 社内資料 (イルベサルタンのジゴキシンとの薬物相互作用試験)	200800800
52) 社内資料 (イルベサルタンのニフェジピンとの薬物相互作用試験)	200800802
53) 社内資料 (イルベサルタンのシンバスタチンとの薬物相互作用試験)	200800805
54) 社内資料 (イルベサルタンの制酸剤との薬物相互作用試験)	200800803
55) 社内資料 (イルベサルタンのヒドロクロロチアジドとの薬物相互作用試験)	200800804
56) 社内資料 (イルベサルタンの代謝物の AII 受容体阻害作用)	200800795
57) Coriat, P. et al. : Anesthesiology, 1994, 81 , 299	200800391
58) 津田和志ほか : 日本臨牀生理学会雑誌, 1987, 17 (1), 115	198702542
59) Nielsen, E. W. : J. Intern. Med., 2005, 258 , 385	200800392
60) Bonvini, R. F. et al. : Ann. Cardiol. Angeiol., 2006, 55 (3), 161	200800393
61) Descombes, E. et al. : Renal Failure, 2000, 22 (6), 815	200800394
62) Beaudry, C. et al. : Ann. Intern. Med., 1973, 78 (2), 251	197300335
63) Kaufman, A. et al. : Ann. Intern. Med., 1973, 79 (2), 282	197300334
64) Steinberg, A. D. : JAMA, 1968, 204 (9), 825	196800091
65) 日和田邦男ほか : 日本老年医学会雑誌, 1999, 36 (8), 576	199902071
66) Cooper, W. O. et al. : N. Engl. J. Med., 2006, 354 (23), 2443	200601039
67) Branch, R. L. et al. : Adverse Drug React. Bull., 2007, 246 , 943	200801882

- | | |
|--|-----------|
| 68) McNamee, J. J. et al. : Anaesthesia, 2006, 61 , 408 | 200800395 |
| 69) 社内資料 (反復投与毒性試験) | 201300366 |
| 70) 社内資料 (イルトラ配合錠 LD 及び HD の長期保存試験結果, 2014) | |
| 71) Taylor, R. M. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 1963, 140 (2), 249 | 196300003 |
| 72) 厚生労働省 第十七改正日本薬局方 (イルベサルタン) | |

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2016年10月時点）

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

その他の関連資料

®：登録商標

製造販売元

シオノギファーマ株式会社

大阪府摂津市三島2丁目5番1号

販売元

塩野義製薬株式会社

大阪府中央区道修町3丁目1番8号

提携

SANOFI 